



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值研究

王妍¹, 石芳², 刘俊霞², 颜晶晶²

【摘要】 **背景** 纤维支气管镜检查已在临床应用近 50 年, 其镜下视野可达到次小叶支气管, 实现直视下活检及活检后吸引等操作。目前, 随着支气管镜技术的发展与设备的完善, 自动荧光支气管镜等新技术的出现较好地弥补了传统支气管镜检查的不足, 并且可较为精确地评估肺癌分型。**目的** 分析经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值。**方法** 回顾性选取 2017 年 10 月至 2020 年 10 月在河北医科大学附属燕达医院、河北中石油中心医院进行手术治疗的肺癌患者 180 例为研究对象, 按照术后病理组织活检结果将其分为腺癌 (AC) 组 ($n=82$)、鳞状细胞癌 (SCC) 组 ($n=58$) 及小细胞肺癌 (SCLC) 组 ($n=40$)。所有患者术前采用经支气管镜针吸活检术取病理组织, 然后采用实时聚合酶链式反应 (PCR) 检测分子标志物 [甲状腺转录因子 1 (TTF-1)、Napsin A、细胞角蛋白 5 (CK5)、细胞角蛋白 7 (CK7)、P40、P63、Ki67] 表达水平。比较三组患者分子标志物表达水平。以术后病理组织活检结果为“金标准”, 分析 TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测诊断 AC 的价值, CK5、P40 及 P63 联合检测诊断 SCC 的价值, TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测诊断 SCLC 的价值。记录患者经支气管镜针吸活检术后并发症发生情况。**结果** SCC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, CK5、P40、P63 表达水平高于 AC 组 ($P < 0.05$); SCLC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, P40、Ki67 表达水平高于 AC 组 ($P < 0.05$); SCLC 组患者 TTF-1、Ki67 表达水平高于 SCC 组, CK5、P40、P63 表达水平低于 SCC 组 ($P < 0.05$)。TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测诊断 AC 的正确率为 0.872, 灵敏度为 0.866, 特异度为 0.878, $Kappa$ 值为 0.743。CK5、P40 及 P63 联合检测诊断 SCC 的正确率为 0.878, 灵敏度为 0.879, 特异度为 0.877, $Kappa$ 值为 0.730。TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测诊断 SCLC 的正确率为 0.889, 特异度为 0.914, 灵敏度为 0.800, $Kappa$ 值为 0.859。患者经支气管镜针吸活检术后发生的并发症主要包括气胸、出血和感染, 总并发症发生率为 13.3% (24/180); 经治疗后患者均恢复良好。**结论** 经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中有较好的应用价值, 且安全性良好, 值得临床推广。其中 TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测可有效诊断 AC, CK5、P40 及 P63 联合检测可有效诊断 SCC, TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测可有效诊断 SCLC。

【关键词】 肺肿瘤; 支气管镜; 经支气管镜针吸活检术; 分子标志物; 病理分型

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.275

王妍, 石芳, 刘俊霞, 等. 经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (12): 80-85. [www.syxnf.net]

WANG Y, SHI F, LIU J X, et al. Application value of transbronchial needle aspiration in preoperative pathological classification of lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (12): 80-85.

Application Value of Transbronchial Needle Aspiration in Preoperative Pathological Classification of Lung Cancer

WANG Yan¹, SHI Fang², LIU Junxia², YAN Jingjing²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yanda Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Sanhe 065201, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Petro China Center Hospital, Langfang 065000, China

Corresponding author: YAN Jingjing, E-mail: yanjing850103@163.com

【Abstract】 **Background** Fiberoptic bronchoscopy has been used in clinical practice for nearly 50 years, and its field of vision can reach the sublobular bronchus, and it can realize direct vision biopsy and post-biopsy suction. At present, with the development of bronchoscopy technology and the improvement of equipment, the emergence of new technologies such as automatic fluorescent bronchoscopy has made up for the shortcomings of traditional bronchoscopy, and can accurately evaluate the classification of lung cancer. **Objective** To analyze the application value of transbronchial needle aspiration in preoperative

基金项目: 河北省廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目 (2017013046)

1.065201 河北省三河市, 河北医科大学附属燕达医院呼吸与危重症医学科 2.065000 河北省廊坊市, 河北中石油中心医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 颜晶晶, E-mail: yanjing850103@163.com

pathological classification of lung cancer. **Methods** A total of 180 patients with lung cancer who underwent surgical treatment in Yanda Hospital Affiliated to Hebei Medical University and Hebei Petro China Center Hospital from October 2017 to October 2020 were retrospectively selected as the research objects. They were divided into adenocarcinoma (AC) group ($n=82$), squamous cell carcinoma (SCC) group ($n=58$) and small cell lung cancer (SCLC) group ($n=40$) according to the results of postoperative histopathological biopsy. All patients underwent preoperative transbronchial needle aspiration for pathological tissue. Then real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the expression levels of molecular markers [thyroid transcription factor 1 (TTF-1), Napsin A, cytokeratin 5 (CK5), cytokeratin 7 (CK7), P40, P63, Ki67]. The expression levels of molecular markers were compared among the three groups. With the results of postoperative pathological tissue biopsy as the "gold standard", the value of combined detection of TTF-1, Napsin A and CK7 in the diagnosis of AC, the value of combined detection of CK5, P40 and P63 in the diagnosis of SCC, and the value of combined detection of TTF-1, P40 and Ki67 in the diagnosis of SCLC were analyzed. The complications after transbronchial needle aspiration were recorded. **Results** The expression levels of TTF-1, Napsin A and CK7 in SCC group were lower than those in AC group, while the expression levels of CK5, P40 and P63 were higher than those in AC group ($P < 0.05$). The expression levels of TTF-1, Napsin A and CK7 in SCLC group were lower than those in AC group, while the expression levels of P40 and Ki67 were higher than those in AC group ($P < 0.05$). The expression levels of TTF-1 and Ki67 in SCLC group were higher than those in SCC group, while the expression levels of CK5, P40 and P63 were lower than those in SCC group ($P < 0.05$). The accuracy rate, sensitivity, specificity and *Kappa* value of combined detection of TTF-1, Napsin A and CK7 for diagnosing AC were 0.872, 0.866, 0.878 and 0.743, respectively. The accuracy, sensitivity, specificity and *Kappa* value of combined detection of CK5, P40 and P63 for diagnosing SCC were 0.878, 0.879, 0.877 and 0.730, respectively. The accuracy rate, specificity, sensitivity and *Kappa* value of combined detection of TTF-1, P40 and Ki67 for diagnosing SCLC were 0.889, 0.914, 0.800 and 0.859, respectively. The complications after bronchoscopic needle aspiration mainly included pneumothorax, bleeding and infection, with a total complication rate of 13.3% (24/180). All patients recovered well after treatment. **Conclusion** Transtransbronchial needle aspiration has a good application value in preoperative pathological classification evaluation of lung cancer, with good safety and it is worthy of clinical promotion. The combined detection of TTF-1, Napsin A and CK7 can effectively diagnose AC, the combined detection of CK5, P40 and P63 can effectively diagnose SCC, and the combined detection of TTF-1, P40 and Ki67 can effectively diagnose SCLC.

【Key words】 Lung neoplasms; Bronchoscopes; Transbronchial needle aspiration; Molecular markers; Pathological classification

肺癌作为世界上最常见的恶性肿瘤之一,在我国有着较高的发病率和死亡率,因为多发生于支气管黏膜上皮,所以也被称为支气管肺癌,其主要因为肺组织细胞产生不受机体控制的分裂,然后增殖而导致恶性病变^[1-2]。临床常见的肺癌包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)及小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中NSCLC又包括腺癌(glandular cancer, AC)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)等,不同类型肺癌治疗手段有明显差别,如果在术前不能对肺癌分型进行准确评估,那么可能因为选择不适当的手术方式而影响手术效果,最终难以改善患者预后,而术前正确进行组织学分型和分子病理学分型成为帮助患者获得有效治疗的重要保障^[3]。由于肺癌患者肺内病灶在影像学上的表现通常不典型,临床常通过支气管镜获取活检组织进行分子标志物检测^[4]。但普通支气管镜活检仅适用于肺内病变即中央型肺癌及部分周围型肺癌,不能对管腔黏膜内明显肿瘤侵犯的占位性病变及纵隔或淋巴结肿大患者进行完全探查,而经支气管镜针吸活检术具有独特优势,其探查范围相对更广,

能对管腔黏膜内明显肿瘤侵犯的占位性病变及纵隔和淋巴结肿大患者进行完全探查^[5],但由于其抽取的标本量较少,其病理分型的准确性还有待进一步研究证实^[6-7]。本研究通过回顾性分析2017年10月至2020年10月在河北医科大学附属燕达医院、河北中石油中心医院接受手术治疗的180例肺癌患者的临床资料,探讨经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2017年10月至2020年10月在河北医科大学附属燕达医院、河北中石油中心医院进行手术治疗的肺癌患者180例为研究对象,按照术后病理组织活检结果将其分为AC组($n=82$)、SCC组($n=58$)及SCLC组($n=40$)。三组患者性别、年龄、吸烟率(过去1年内吸烟或每天吸烟1支及以上判定为吸烟)、TNM分期、淋巴结转移发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。所有患者术前行经支气管镜针吸活检术,为确保患者隐私,本研究所有数据未泄露给研究以外人员。本研究经河北医科大学附属

表 1 三组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data in the three groups

组别	例数	性别 [n (%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟 [n (%)]		TNM 分期 [n (%)]			淋巴结转移 [n (%)]	
		男	女		是	否	I 期	II 期	III 期	发生	未发生
AC 组	82	51 (62.2)	31 (37.8)	61.7 ± 8.7	48 (58.5)	34 (41.5)	34 (41.5)	43 (52.4)	5 (6.1)	26 (31.7)	56 (68.3)
SCC 组	58	37 (63.8)	21 (36.2)	60.3 ± 7.8	36 (62.1)	22 (37.9)	27 (46.6)	26 (44.8)	5 (8.6)	21 (36.2)	37 (63.8)
SCLC 组	40	28 (70.0)	12 (30.0)	59.9 ± 8.2	24 (60.0)	16 (40.0)	15 (37.5)	22 (55.0)	3 (7.5)	15 (37.5)	25 (62.5)
F (χ^2) 值		0.731 ^a		0.817	0.177 ^a		0.821 ^a			0.517 ^a	
P 值		0.694		0.443	0.915		0.485			0.773	

注: ^a表示 χ^2 值; AC= 腺癌, SCC= 鳞状细胞癌, SCLC= 小细胞肺癌

燕达医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 参照《肺癌影像诊断与临床新进展》^[8] 相关标准, 经术前影像学检查及术后病理组织活检诊断为 AC、SCC 或 SCLC 的患者; (2) 年龄 45~75 岁; (3) TNM 分期为 I ~ III 期, 且可行全肺切除术或肺叶切除术; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 非原发性肺癌者; (2) 合并其他部位肿瘤或呼吸系统相关疾病者; (3) 不可手术治疗者; (4) 无法耐受支气管镜检查者; (5) 伴有上腔静脉综合征或存在出血倾向者。

1.3 经支气管镜针吸活检术 术前询问患者病史, 并完善心电图、胸部影像学等检查, 入手术室后行常规生命体征监测, 建立静脉通道后给予静脉全身麻醉, 根据术前影像学检查显示的肿大淋巴结或纵隔肿物进行穿刺; 在超声引导下选择合适路径对病灶进行穿刺, 采用 22 G 穿刺针连同针芯插入内径管道, 固定好穿刺针后根据病灶大小对进针长度进行调整, 插入后连接负压注射器, 维持 5~15 ml 负压后反复抽取细胞及组织样本; 送检病理科后将其置于细胞冻存管中, 于液氮中保存待用。ENDO ECHO EU-MEI 型超声主机为 Olympus 公司生产, BF-UC-260FW 型超声光纤电子支气管镜为 Olympus 公司生产, NA201SX-4022 型穿刺吸引活检针为 Olympus 公司生产。

1.4 实时聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测分子标志物表达水平 先对冻存的病理组织样本进行提取, 使其在室温下放置 5 min 至完全溶解, 在裂解样品中加入 0.2 ml 三氯甲烷, 盖紧管盖, 手动剧烈振荡管体 15 s, 15~30 °C 孵育 2~3 min, 将配制好的 PCR 反应溶液置于 PCR 仪上进行 PCR 扩增反应。反应条件为: 93 °C 预变性 2 min, 93 °C 1 min, 55 °C 1 min, 72 °C 1 min, 共 35 个循环, 最后 72 °C 延伸 7 min。检测的分子标志物分别为甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor 1, TTF-1)、Napsin A、细胞角蛋白 5 (cytokeratin 5, CK5)、细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7)、P40、P63、Ki67, 采用配套试

剂盒, 仪器为 BIO-RAD CFX96 荧光定量 PCR 仪。使用引物列表对其进行 DNA 聚合反应, TTF-1 上游引物为 5'-CGTTCTCAGTGTCTGACATCTTGA-3'、下游引物为 5'-CCTCCATGCCACTTTCTTG-3', Napsin A 上游引物为 5'-GACAAGCCCATCTTCGTACCTCT-3'、下游引物为 5'-TCCACAGACAGAATGGGAAAACC-3', CK5 上游引物为 5'-ATCGCCACTTACCGCAAGCTGCTGGAGGG-3'、下游引物为 5'-AAACACTGCTTGTGACAAGAGAG-3', CK7 上游引物为 5'-GTTCCATTTGCAAAGGCTGT-3'、下游引物为 5'-CAGGTGGTTACCCGAAAGA-3', P40 上游引物为 5'-GAACGCATTGCCACATAC-3'、下游引物为 5'-AGGCACCTGACCCTTGTA-3', P63 上游引物为 5'-GGAAAACAATGCCCAGACTC-3'、下游引物为 5'-GCGCGTGGGTCTGTGTTAAG-3', Ki67 上游引物为 5'-GCAGGACTTCACTTGCTTCC-3'、下游引物为 5'-TCATTTGCGTTTGTTCACG-3', 内参 GAPDH 上游引物为 5'-GGAGTCAACGGATTTGGTCGTA-3'、下游引物为 5'-GGCAACAATATCCACTTTACCAGAGA-3'。

1.5 观察指标 (1) 比较三组患者分子标志物 (TTF-1、Napsin A、CK5、CK7、P40、P63、Ki67) 表达水平。(2) 以术后病理组织活检结果为“金标准”, 分析分子标志物对 AC、SCC 及 SCLC 的诊断价值; 术后病理组织切片经 10% 甲醛溶液固定, 石蜡包埋后采用免疫组化法进行染色, 染色结果由染色深度及阳性细胞百分比进行综合判断。其中染色深度评分方法为: 无着色记为 0 分、淡黄色记为 1 分、棕黄色记为 2 分、棕褐色记为 3 分; 阳性细胞百分比评分方法为: 阳性细胞百分比 ≤ 10% 记为 1 分, 10% < 阳性细胞百分比 ≤ 25% 记为 2 分, 25% < 阳性细胞百分比 ≤ 75% 记为 3 分, 75% < 阳性细胞百分比 ≤ 100% 记为 4 分。综合评分 = 染色深度评分 × 阳性细胞百分比评分, 最终根据综合评分分别判定为阴性 (-) (0 分)、阳性 (+~++) (1~12 分), 采用磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照^[9]。TTF-1、Napsin A 及 CK7 均为阳性则诊断为 AC, CK5、P40 及 P63 均为阳性则诊断为 SCC, TTF-1、P40 及 Ki67

均为阳性则诊断为 SCLC。所有切片由 2 位经验丰富的病理医师单独鉴定, 仪器为美国贝克曼公司生产的 BENCHMARK XT 全自动免疫组化机, 单克隆抗体均为配套。(3) 记录患者经支气管镜针吸活检术后并发症发生情况。

1.6 统计学方法 采用 EpiData 3.1 建立数据库, 运用 SPSS 17.0 对数据进行统计分析。计量资料均符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用四格表计算分子标志物诊断 AC、SCC 及 SCLC 的正确率、灵敏度、特异度; 一致性检验采用 Kappa 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者分子标志物表达水平比较 三组患者 TTF-1、Napsin A、CK5、CK7、P40、P63、Ki67 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SCC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, CK5、P40、P63 表达水平高于 AC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SCLC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, P40、Ki67 表达水平高于 AC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SCLC 组患者 TTF-1、Ki67 表达水平高于 SCC 组, CK5、P40、P63 表达水平低于 SCC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 分子标志物对 AC 的诊断价值 TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测诊断 AC 的正确率为 0.872, 灵敏度为 0.866, 特异度为 0.878, Kappa 值为 0.743, 见表 3。

2.3 分子标志物对 SCC 的诊断价值 CK5、P40 及 P63 联合检测诊断 SCC 的正确率为 0.878, 灵敏度为 0.879, 特异度为 0.877, Kappa 值为 0.730, 见表 4。

2.4 分子标志物对 SCLC 的诊断价值 TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测诊断 SCLC 的正确率为 0.889, 特异度为 0.914, 灵敏度为 0.800, Kappa 值为 0.859, 见表 5。

2.5 并发症发生情况 患者经支气管镜针吸活检术后发生的并发症主要包括气胸、出血和感染, 其发生率分别为 2.2% (4/180)、2.8% (5/180)、8.3% (15/180), 总并发症发生率为 13.3% (24/180)。气胸患者给予卧

床休息、充分吸氧, 肺压缩程度严重者给予胸腔闭式引流; 出血及感染患者给予止血、抗生素治疗; 经治疗后患者均恢复良好。

3 讨论

研究表明, 合并肺门淋巴结或纵隔肿大的肺癌患者通常不适合手术治疗, 放化疗及靶向治疗为其主要治疗方式, 但具体治疗方案应根据肺癌组织病理学类型来选择, 因此术前选择合适的标本获取方法进行病理分型尤为重要^[10-11]。本研究旨在探讨经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中的应用价值, 以期为临床提供参考。

本研究结果显示, SCC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, CK5、P40、P63 表达水平高于 AC 组; SCLC 组患者 TTF-1、Napsin A、CK7 表达水平低于 AC 组, P40、Ki67 表达水平高于 AC 组; SCLC 组患者 TTF-1、Ki67 表达水平高于 SCC 组, CK5、P40、P63 表达水平低于 SCC 组; 提示经支气管镜针吸活检术取病理组织检测上述分子标志物可能对肺癌病理类型的鉴别有一定价值。TTF-1 作为一种调节甲状腺的蛋白, 是转录蛋白 NKx2 基因家族成员之一, 主要分布于人体内胚层分化的甲状腺滤泡上皮和肺泡上皮, 其在肺泡上皮来源的细胞中有较高表达水平, 通常用于鉴别 SCC 和 AC。杨光等^[12]研究发现, P63、TTF-1 有助于诊断 SCLC, 然而其并未采用经支气管镜针吸活检术获取病理标本, 因而其获得的病理指标可能存在一定误差。Napsin A 是天冬氨酸的一种蛋白酶, 具备蛋白水解酶活性, 在 II 型肺上皮细胞中广泛分布, 可诱导蛋白前体成熟、维持肺的形态及正常功能, 在 AC 患者中呈阳性表达。CK7、CK5 是一类碱性细胞角蛋白, 作为中间丝蛋白, 阳性颗粒主要位于细胞质, 其中 CK7 主要表达于大部分正常组织的腺上皮和移行上皮中, 因而可作为 AC 分化的标志性指标, 且不会在鳞状上皮上表达; CK5 为高相对分子质量的角蛋白, 主要表达于鳞状上皮和导管上皮的基底细胞, 临床多作为 SCC 的标志物^[13]。P40、P63 在表皮、泌尿道、前列腺等具有鳞状上皮分化潜在能力的基底细胞和旁基细胞中广泛分布, 因而可用于 SCC 的诊断。既往研究已证实, Ki67 抗原表达水

表 2 三组患者分子标志物表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of molecular marker expression levels in the three groups

组别	例数	TTF-1	Napsin A	CK5	CK7	P40	P63	Ki67
AC 组	82	1.34 ± 0.37	1.38 ± 0.36	0.74 ± 0.21	1.20 ± 0.21	0.75 ± 0.24	0.87 ± 0.24	0.68 ± 0.24
SCC 组	58	0.58 ± 0.27 ^a	0.74 ± 0.26 ^a	1.41 ± 0.52 ^a	0.74 ± 0.35 ^a	1.38 ± 0.33 ^a	1.39 ± 0.33 ^a	0.79 ± 0.31
SCLC 组	40	1.15 ± 0.37 ^{ab}	0.81 ± 0.18 ^a	0.69 ± 0.24 ^b	0.81 ± 0.24 ^a	1.24 ± 0.28 ^{ab}	0.69 ± 0.28 ^b	1.41 ± 0.34 ^{ab}
F 值		90.087	95.254	77.482	58.251	96.024	89.263	90.512
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: TTF-1= 甲状腺转录因子 1, CK5= 细胞角蛋白 5, CK7= 细胞角蛋白 7; ^a 表示与 AC 组比较, $P < 0.05$; ^b 表示与 SCC 组比较, $P < 0.05$

表 3 分子标志物诊断 AC 的四格表 (例)

Table 3 Four-grid table for diagnosing AC by molecular markers

TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测	AC		合计
	是	否	
阳性	71	12	83
阴性	11	86	97
合计	82	98	180

表 4 分子标志物诊断 SCC 的四格表 (例)

Table 4 Four-grid table for diagnosing SCC by molecular markers

CK5、P40 及 P63 联合检测	SCC		合计
	是	否	
阳性	51	15	66
阴性	7	107	114
合计	58	122	180

表 5 分子标志物诊断 SCLC 的四格表 (例)

Table 5 Four-grid table for diagnosing SCLC by molecular markers

TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测	SCLC		合计
	是	否	
阳性	32	12	44
阴性	8	128	136
合计	40	140	180

平越高, 肿瘤细胞增殖活性越高, G₁ 期时 Ki67 可呈低表达, G₂、M 期时其表达水平达到峰值, 因此能特异性地展示细胞增殖活性^[14]。SCLC 的癌细胞呈淋巴细胞样或燕麦细胞型, 人为挤压癌组织以致细胞核拉长变形在临床极为常见, 但 Ki67 却在挤压严重的癌组织中仍呈阳性表达, 因而可用于鉴别诊断 SCLC。

本研究结果显示, TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测诊断 AC 的正确率为 0.872, 灵敏度为 0.866, 特异度为 0.878, *Kappa* 值为 0.743; CK5、P40 及 P63 联合检测诊断 SCC 的正确率为 0.878, 灵敏度为 0.879, 特异度为 0.877, *Kappa* 值为 0.730; TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测诊断 SCLC 的正确率为 0.889, 特异度为 0.914, 灵敏度为 0.800, *Kappa* 值为 0.859; 提示经支气管镜针吸活检术对肺癌术前病理分型具有较高的鉴别诊断价值。同时赵子龙等^[15]也在肺癌病理分型的鉴别诊断中证实 p63、CK5、CK6、Napsin A 及 TTF-1 抗体可用于 AC 及 SCC 的鉴别诊断, 本研究结果与之相似。同时本研究还在 p63、CK5、Napsin A、TTF-1 的基础上观察 P40、Ki67 鉴别诊断 AC、SCC、SCLC 的价值, 这也是本研究的创新之处。

本研究结果显示, 患者经支气管镜针吸活检术后发生的并发症主要包括气胸、出血和感染, 总并发症发生率为 13.3% (24/180); 经治疗后患者均恢复良好; 提

示经支气管镜针吸活检术有良好的安全性。经支气管镜针吸活检术作为一种安全、简便、先进的支气管镜技术, 只需中等程度镇静, 准确率较高, 其虽然为微创操作, 但难免引起出血、气胸风险, 因而对术者操作有较高的要求^[16-17]。而且操作过程中也存在因获取组织量不足而出现漏诊的情况, 同时本研究并未分析淋巴结位置、穿刺淋巴结个数、组织处理等因素对结果的影响。另外, 本研究由于样本量较小, 所检测的指标可能不具有明显的代表性, 因此还需在后续研究中进一步扩大样本量来验证本研究结论。

综上所述, 经支气管镜针吸活检术在肺癌术前病理分型中有较好的应用价值, 且安全性良好, 值得临床推广。其中 TTF-1、Napsin A 及 CK7 联合检测可有效诊断 AC, CK5、P40 及 P63 联合检测可有效诊断 SCC, TTF-1、P40 及 Ki67 联合检测可有效诊断 SCLC。

作者贡献: 王妍进行文章的构思与设计, 撰写论文; 王妍、石芳、刘俊霞、颜晶晶进行研究的实施、资料收集; 王妍、石芳进行论文的修订; 王妍、颜晶晶负责文章的质量控制, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MARTÍN-SÁNCHEZ J C, LUNET N, GONZÁLEZ-MARRÓN A, et al. Projections in breast and lung cancer mortality among women: a Bayesian analysis of 52 countries worldwide [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (15): 4436-4442. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0187.
- [2] LUCHINI C, VERONESE N, NOTTEGAR A, et al. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Virchows Arch*, 2018, 472 (6): 939-947. DOI: 10.1007/s00428-018-2309-1.
- [3] MODY K, MANOCHAKIAN R, AHN D H, et al. A landscape of circulating tumor DNA in esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): 4070. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4070.
- [4] SORIA F, KRABBE L M, TODENHÖFER T, et al. Molecular markers in bladder cancer [J]. *World J Urol*, 2019, 37 (1): 31-40. DOI: 10.1007/s00345-018-2503-4.
- [5] FIELDING D, KURIMOTO N. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis and staging of lung cancer [J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39 (1): 111-123. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
- [6] 余何, 李镭, 刘丹, 等. TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌组织的表达与分型诊断的价值 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2017, 48 (3): 336-341. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2017.03.002.
- YU H, LI L, LIU D, et al. Expression of TTF-1, NapsinA, P63, CK5/6 in lung cancer and its diagnostic values for histological classification [J]. *Journal of Sichuan University (Medical*

- Science Edition), 2017, 48 (3): 336-341. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2017.03.002.
- [7] 张新东, 马静, 王祥阁, 等. CK5/6、DSG3、P40、TTF-1、CK7、NapsinA 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义 [J]. 中国基层医药, 2020, 27 (2): 218-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2020.02.021.
- ZHANG X D, MA J, WANG X G, et al. Expression and clinical significance of CK5/6, DSG3, P40, TTF-1, CK7, NapsinA in small biopsy specimens of non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2020, 27 (2): 218-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2020.02.021.
- [8] 刘士远, 孙铁英. 肺癌影像诊断与临床新进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 137-142.
- [9] RADOVIC B, ARTIKO V, SOBIC-SARANOVIC D, et al. Evaluation of the SIOPEN semi-quantitative scoring system in planar simpatico-adrenal MIBG scintigraphy in children with neuroblastoma [J]. Neoplasma, 2015, 62 (3): 449-455. DOI: 10.4149/neo_2015_053.
- [10] PENG Z, LIANG W, WU B. Molecular typing methods for *Pasteurella multocida*—a review [J]. Acta Microbiol Sin, 2016, 56 (10): 1521-1529.
- [11] GOH F, DUHIG E E, CLARKE B E, et al. Low tumour cell content in a lung tumour bank: implications for molecular characterisation [J]. Pathology, 2017, 49 (6): 611-617. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.07.001.
- [12] 杨光, 刘会宁, 郗鹏. Syn、P63 和 TTF-1 对小细胞肺癌诊疗的作用 [J]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3 (4): 204-208. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.04.09.
- YANG G, LIU H N, QIE P. Role of Syn, P63 and TTF-1 in diagnosis and treatment of small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Thoracic Surgery (Electronic Edition), 2016, 3 (4): 204-208. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.04.09.
- [13] RICCI C, DIKA E, DI NANNI D D, et al. Could EMA and cytokeratin 7 be useful in distinguishing tricholemmal carcinoma from clear-cell squamous cell carcinoma? A case series from our department and a brief review of the literature [J]. Acta Histochem, 2019, 121 (6): 765-767. DOI: 10.1016/j.aethis.2019.06.002.
- [14] NAKAMURA R, OYAMA T, INOKUCHI M, et al. The relation between anti-TGFR1 immunohistochemical reaction and low Ki67, small tumor size and high estrogen receptor expression in invasive breast cancer [J]. Pathol Int, 2020, 70 (6): 330-339. DOI: 10.1111/pin.12914.
- [15] 赵子龙, 杨勇, 任玉峰. p63CK5/6Napsin A 及 TTF-1 抗体在肺鳞癌和腺癌病理鉴别诊断中应用研究 [J]. 河北医学, 2013, 19 (10): 1463-1465. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2013.10.008.
- ZHAO Z L, YANG Y, REN Y F. Value of combined assay of p63CK5/6Napsin A, TTF-1 in differential diagnosis of squamous cell and adenocarcinoma [J]. Hebei Medicine, 2013, 19 (10): 1463-1465. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2013.10.008.
- [16] 赵新, 韩鲁军, 张森, 等. 气管镜下二氧化碳冷冻活组织检查及消融治疗非小细胞肺癌所致阻塞性肺不张的疗效 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (2): 132-136. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.006.
- ZHAO X, HAN L J, ZHANG M, et al. Clinical study on transbronchial cryobiopsy and transbronchial cryoablation in the treatment of obstructive atelectasis caused by non-small cell lung carcinoma [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2020, 19 (2): 132-136. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.006.
- [17] ALJOHANEY A A. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with mediastinal and hilar lymphadenopathy: western region experience [J]. Ann Thorac Med, 2018, 13 (2): 92-100. DOI: 10.4103/atm.ATM_317_17.
- (收稿日期: 2021-06-04; 修回日期: 2021-09-23)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 72 页)

- [15] UZDENSKY A B. Photothrombotic stroke as a model of ischemic stroke [J]. Transl Stroke Res, 2018, 9 (5): 437-451. DOI: 10.1007/s12975-017-0593-8.
- [16] BARTHEL D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866 (4): 165260. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.09.012.
- [17] 张鹤, 刘雪梅, 曾子修, 等. 清热活血中药联用对急性脑缺血再灌注大鼠 mTOR-ERR α -GLS 信号通路的调节作用 [J]. 环球中医药, 2020, 13 (6): 947-952. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.06.001.
- ZHANG H, LIU X M, ZENG Z X, et al. The regulation of the combination use of Kudiezi injection and Xueshuantong injection on middle cerebral artery occlusion rats via mTOR-ERR α -GLS signaling pathway [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2020, 13 (6): 947-952. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.06.001.
- [18] LIU X M, JIN X L, CHEN B X, et al. Effects of Kudiezi injection on serum inflammatory biomarkers in patients with acute cerebral infarction [J]. Dis Markers, 2018, 2018: 7936736. DOI: 10.1155/2018/7936736.
- (收稿日期: 2021-09-19; 修回日期: 2021-11-10)
(本文编辑: 崔丽红)