论 著

CT特征在预测非小细胞肺癌中甲状腺转录因子1表达状态的价值

闻 敏 李 红 刘 松
陈文萍 周正扬*
南京大学医学院附属鼓楼医院影像医学科
(江苏 南京 210008)

【摘要】**目的** 探讨CT特征评估非小细胞肺癌甲状腺转录因子1表达状态的预测价值。**方法** 回顾性分析2017年1月至2018年12月经手术病理证实并有甲状腺转录因子1免疫组化结果的146例非小细胞肺癌患者术前胸部CT图像，共评估了6个定量参数及17个定性参数，定量变量采用正态分布检验、偏态分布描述性统计、非参数方法Mann-Whitney u检验，定性变量采用χ^2检验或Fisher精确性检验。采用二元logistic回归构建预测TTF-1的多参数模型，通过ROC曲线比较各单因素及多参数模型预测值的诊断效能。采用组内相关系数(ICC)检测观察者间定量测量的一致性。**结果** 定量参数中平均CT值、最小CT值、SD、长径、短径及定性参数中成分、支气管“充气”征、结节型/肿块型、胸膜增厚、阻塞性肺气肿有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析示平均CT值、最小CT值、SD、长径及短径在预测TTF-1表达中诊断效能较好，其AUC值分别为0.682、0.696、0.728、0.764、0.745，多参数模型预测概率值AUC值为0.840，诊断效能最高。观察者间全部定量特征的测量一致性尚可(ICC0.40~0.75)或较高(ICC>0.75)。**结论** CT特征可以评估非小细胞肺癌TTF-1的表达状态，多参数模型诊断效能较单因素分析更高。

【关键词】非小细胞肺癌；甲状腺转录因子1；体层摄影术；X线计算机
【中图分类号】R734.2
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.06.014

The Value of CT Features in Predicting the Expression Status of Thyroid Transcription Factor 1 in Non-Small Cell Lung Cancer

WEN Min, LI Hong, LIU Song, CHEN Wen-ping, ZHOU Zheng-yang*.
Department of Radiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University,Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the predictive value of CT features in evaluating the expression status of thyroid transcription factor 1 in non-small cell lung cancer. ***Methods*** A retrospective analysis of preoperative chest CT images of 146 patients with non-small cell lung cancer confirmed by surgery and pathology and had thyroid transcription factor 1 (TTF-1) immunohistochemical results from January 2017 to December 2018. A total of 6 quantitative parameters and 17 qualitative parameters were evaluated. The quantitative variables were tested by normal distribution. Descriptive statistics of normal distribution test and Mann-Whitney u test were used for quatitative variables. χ^2 test or Fisher's exact test were used for qualitative variables. Binary logistic regression was used to construct a multi-parameter model for predicting TTF-1, and the diagnostic efficacy of the predictive value of every single factor and multi-parameter model was compared through the ROC curve analysis. The intra-group correlation coefficient (ICC) was used to detect the consistency of quantitative measurements between observers. ***Results*** Among the quantitative parameters, the average CT value, minimum CT value, SD, long diameter, short diameter, and qualitative parameters of components, bronchial inflation sign, nodular/mass type, pleural thickening, and obstructive emphysema were statistically significant (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the average CT value, minimum CT value, SD, long diameter and short diameter have good diagnostic performance in predicting the expression of TTF-1, and the AUC values are 0.682, 0.696, 0.728, 0.764, and 0.745, respectively. For multi-parameter model prediction, the AUC value was 0.840, and the diagnostic efficiency is the highest. The measurement consistency of all quantitative characteristics between observers was fair (ICC0.40-0.75) or higher (ICC>0.75). ***Conclusion*** CT features can evaluate the expression status of TTF-1 in non-small cell lung cancer, and the diagnostic efficiency of the multi-parameter model was higher than that of single factor analysis.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer; Thyroid Transcription Factor 1; Tomography; X-ray Computer

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)约占其总数的75%~85%[1-2]。甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor 1，TT F-1)是一种在正常外周肺中具有重要功能的转激活因子，在NSCLC中表现出异常表达[3]，随着免疫组化法在肺癌诊断中的应用[4]，TTF-1作为最常用的免疫组化标志物之一，在非小细胞肺癌的诊断、治疗及预后评估方面起着重要作用[5-6]。但鉴于TTF-1的获取依赖手术病理，对于无法手术的患者无法得到准确的免疫组化结果。随着CT扫描在肺癌诊断中的广泛开展，能较详细的获取肺癌的影像学特征[7]，因而胸部CT扫描在筛选、诊断肺癌方面起着重要作用[1-2]。因此本研究旨在通过评估非小细胞肺癌病灶的CT特征预测TTF-1表达状态。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析南京大学医学院附属鼓楼医院2017年1月至2018年12月符合以下标准的患者。

纳入标准：经手术病理证实为非小细胞肺癌，并有TTF-1免疫组化结果；临床和CT图像资料完整清晰；单发病灶。排除标准：图片质量不佳，不能用于分析；CT图像与手术时间间隔超过一个月。146例患者纳入研究，男79例，女67例，年龄36~88岁，平均年龄62岁。

1.2 检查方法 采用GE VCT 64排，GE Discovery HD 750，Ingenuity Flex16排，联

【第一作者】闻 敏，女，住院医师，主要研究方向：胸部肿瘤。E-mail：513411478@qq.com
【通讯作者】周正扬，男，主任医师，主要研究方向：肿瘤。E-mail：zyzhou@nju.edu.cn

影uCT78064排进行胸部CT平扫检查。扫描参数如下：管电压120kV，自动毫安，转速0.7s/圈，矩阵512×512，扫描层厚5mm，重建层厚1.25mm。

1.3 图像分析 由两名具有5年胸部影像诊断经验的医师对图像进行共同评估，意见不一致时协商达成统一。CT图像的评判及调阅以肺窗和纵隔窗在图像处理软件上完成。选择病灶最大层面，数值测量尽量避开钙化、“空泡”、“空洞”及支气管影。观察包括边界、成分、“分叶”、“毛刺”、钙化、血管“集束”征、支气管“充气”征、“空泡”征、结节型/肿块型、邻近胸膜增厚、胸膜“凹陷”征、阻塞性肺气肿、外周纤维化、胸腔积液、单发肿大淋巴结、多发肿大淋巴结及钙化淋巴结在内的17个CT特征，并测量记录病灶的长径、短径及平扫CT值(CT_{mean})、最大CT值(CT_{max})、最小CT值(CT_{min})及标准差SD。

1.4 免疫组织化学检测 切除的肿瘤组织标本通过中性甲醛进行固定，采用石蜡包埋、切片。TTF-1检测：采用免疫组织化En-vision法检测TTF-1表达。TTF-1染色定位于细胞核，呈黄棕色。阳性细胞判定结果：阳性细胞占细胞百分率<10%为阴性(-)，10%~25%为弱阳性(+)，26%~75%为中度阳性(++)，>75%为强阳性(+++)，弱、中、强均视为阳性。

1.5 统计分析 采用SPSS 22.0及MedCale软件包进行统计分析。定量变量采用正态分布检验、偏态分布描述性统计、非参数方法Mann-Whitney u检验。定性变量采用 χ^2检验或Fisher精确性检验。采用二元logistic回归构建预测TTF-1的多参数模型，对回归模型预测概率值和各阳性单因素定量参数进行ROC曲线分析，得出曲线下面积(AUC)、敏感度及特异度。P<0.05为差异有统计学意义。两名医师定量参数评估的一致性采用组内相关系数(interclass correlation coefficient，ICC)进行分析，ICC值<0.40表示一致性较差，ICC值在0.40~0.75之间为一致性尚可，ICC值>0.75一致性较好。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 非小细胞肺癌中TTF-1不同表达组与CT参数的差异性比较 纳入的非小细胞肺癌146例患者中TTF-1表达阳性119例(81.5%)，阴性27例(18.5%)，TTF-1阳性病例CT及病理图像见图1-6，分类变量卡方检验见表1，成分(P<0.001)、支气管“充气”征(P=0.028)、结节型/肿块型(P<0.001)、胸膜增厚(P=0.002)、阻塞性肺气肿(P=0.006)差异有统计学意义，而年龄(P=0.223)、边界(P=0.570)、“分叶”(P=0.029)、“毛刺”(P=0.406)、钙化(P=0.088)、血管“集束”征(P=0.211)、“空泡”征(P=0.720)、“空洞”(P=0.614)、胸膜“凹陷”征(P=0.784)、外周纤维化(P=0.051)、胸腔积液(P=0.104)、肿大淋巴结(P=0.775)、多发肿大淋巴结(≥3个)(P=0.230)、钙化淋巴结(P=0.378)差异无统计学意义。

非参数检验见表2显示，CT_{mean}(P=0.003)、CT_{min}(P=0.001)、SD(P<0.001)、长径(P<0.001)、短径(P<0.001)5个参数差异有统计学意义。TTF-1阴性组病灶CT_{mean}、CT_{min}、长径、短径均显著高于阳性组，而TTF-1阴性组病灶SD值显著低于阳性组。

2.2 CT参数预测TTF-1的诊断效能 CT_{mean}、CT_{min}、SD、长径及短径在预测TTF-1表达中诊断效能较好，其AUC值分别为0.682、0.696、0.728、0.764、0.745，见表3。以病灶长径3.26cm为阈值诊断非小细胞肺癌患者TTF-1表达的敏感度为76.2%，特异度为70.4%。

表1 TTF-1蛋白的表达情况临床及CT特征分类变量数据表[n(%)]

参数		阴性	阳性	P
性别	男	22(81.5)	57(47.9)	0.002*
	女	5(18.5)	62(52.1)	
年龄	<60岁	9(33.3)	55(46.2)	0.223
	⩾ 60岁	18(66.7)	64(53.8)	
边界	清楚	24(88.9)	99(83.2)	0.570
	不清楚	3(11.1)	20(16.8)	
成分	实性	26(96.3)	72(60.5)	
	混合磨玻璃	0(0)	29(24.4)	<0.001*
	纯磨玻璃	1(3.7)	18(15.1)	
“分叶”	有	27(100)	111(92.3)	0.352
	无	0(0)	8(7.8)	
“毛刺”	有	18(66.7)	69(58.0)	0.406
	无	9(33.3)	50(42.0)	
钙化	有	4(14.8)	6(5.0)	0.088
	无	23(85.2)	113(95.0)	
血管“集束”征	有	27(100)	110(92.4)	0.211
	无	0(0)	9(7.6)	
支气管“充气”征	有	5(8.5)	49(41.2)	0.028*
	无	22(81.5)	70(58.8)	
“空泡”征	有	11(40.7)	53(44.5)	0.720
	无	16(59.3)	66(55.5)	
“空洞”	有	2(7.4)	5(4.2)	0.614
	无	25(92.6)	114(95.8)	
结节型/肿块型	结节型(⩽ 3厘米)	8(29.6)	85(71.4)	<0.001*
	肿块型(> 3厘米)	19(70.4)	34(28.6)	
胸膜增厚	有	9(33.3)	10(8.4)	0.002*
	无	18(66.7)	109(91.6)	
胸膜“凹陷”征	有	18(66.7)	76(63.9)	0.784
	无	9(33.3)	43(36.1)	
阻塞性肺气肿	有	6(22.2)	5(4.2)	0.006*
	无	21(77.8)	114(95.8)	
外周纤维化	有	16(59.3)	46(38.7)	0.051
	无	11(40.7)	73(61.3)	
胸腔积液	有	6(22.2)	12(10.1)	0.104
	无	21(77.8)	107(89.9)	
肿大淋巴结	有	5(18.5)	19(16.0)	0.775
	无	22(81.5)	100(81.0)	
多发肿大淋巴结(⩾3个)	有	2(7.4)	3(2.5)	0.230
	无	25(92.6)	116(97.5)	
钙化淋巴结	有	6(22.2)	17(14.3)	0.378
	无	21(77.8)	102(85.7)	

注：*表示P<0.05，具有统计学意义；统计方法采用卡方 χ^2检验。分类变量以数字(百分比)表示。

2.3 二元Logistic回归分析及预测概率值与各单因素预测效能分析 通过二元Logistic回归分析，将单因素分析中具有统计学意义的指标包括成分、支气管“充气”征、结节型/肿块型、胸膜增厚、阻塞性肺气肿、CT_{mean}、CT_{min}、SD、长径、短径纳入Logistic回归分析，结果显示支气管“充气”征、SD、短径被保留，并生成预测概率值。

将Logistic回归预测概率值与以上各单因素分析中具有统计意义的指标进行ROC曲线分析，结果显示多参数模型预测概率值AUC值为0.840，预测价值最高，以拟合参数0.810为阈值诊断非小细胞肺癌患者TTF-1表达的敏感度为70.6%，特异度为85.2%，见图3及表3。

表2 TTF-1 CT连续参数的描述性分布

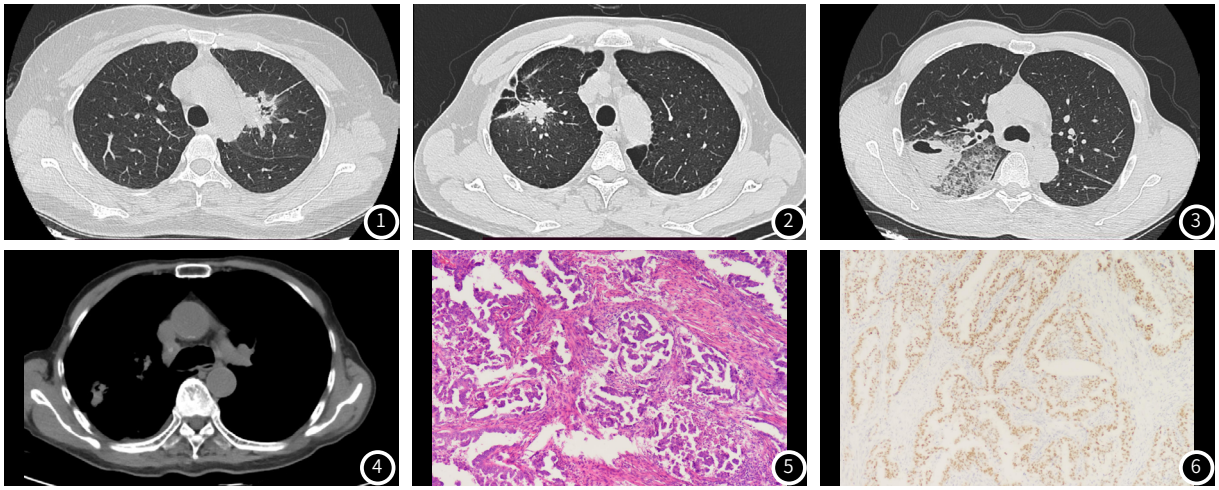
参数	阴性	阳性	*P*
CT_{mean}(Hu)	38.27 (28.68,50.93)	21.44 (-159.75,38.85)	0.003*
CT_{min}(Hu)	-167.00 (-211.00,-96.00)	-282.00 (-795.00,-131.00)	0.001*
SD	57.94 (48.46,73.04)	89.99 (56.66,193.83)	<0.001*
长径(cm)	3.60 (2.60,4.60)	2.40 (1.70,3.18)	<0.001*
短径(cm)	2.97 (1.70,4.00)	1.83 (1.33,2.46)	<0.001*

注：*表示*P*<0.05，具有统计学意义；统计方法采用偏态分布描述性统计(中位数、上下四分位数)及非参数检验。SD：标准差。

表3 TTF-1 CT参数的ROC分析

参数	Cutoff	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	准确度(%)	*P*
CT_{mean}(HU)	22.90	52.9	88.9	0.682	59.6%	<0.001*
CT_{min}(HU)	-329.00	48.7	96.3	0.696	57.5%	<0.001*
SD	93.19	47.1	96.3	0.728	56.2%	<0.001*
长径(cm)	3.26	78.2	66.7	0.764	76.1%	<0.001*
短径(cm)	2.60	80.7	59.3	0.735	76.7%	<0.001*
多参数模型	0.810	70.6	85.2	0.840	73.3%	<0.001*

注：*表示*P*<0.05，具有统计学意义；统计学方法采用ROC曲线，AUC：曲线下面积；SD：标准差；多参数模型包括：阻塞性肺气肿、SD、短径。



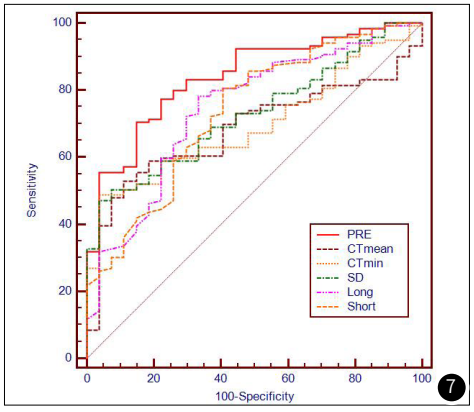


图1 女，49岁，左上肺腺癌伴分叶、毛刺、空泡及钙化。**图2** 男，52岁，右上肺腺癌伴阻塞性肺气肿及外周纤维化。**图3** 男，58岁，右上肺腺鳞癌伴空洞。**图4** 男，84岁，右上肺腺癌伴纵隔肿大淋巴结及右侧少量胸腔积液。**图5** 男，64岁，中分化腺癌(乳头为主型)HE×100。**图6** TTF-1阳性(+++)×100。**图7** Logistic回归模型预测概率值及各单因素参数预测非小细胞肺癌TTF-1表达情况的ROC曲线。

2.4 观察者间分析 结果如表4，CT_{mean}、长径、短径一致性较好，CT_{max}、CT_{min}、SD一致性尚可。

表4 CT参数的观察者间分析

参数	ICC (95%CI)
CT_{max}(HU)	0.586(0.469-0.683)
CT_{mean}(HU)	0.845(0.791-0.885)
CT_{min}(HU)	0.712(0.622-0.784)
SD	0.699(0.606-0.774)
长径(cm)	0.966(0.954-0.976)
短径(cm)	0.971(0.960-0.979)

注：CT_{max}：最大CT值；CT_{mean}：平均CT值；CT_{min}：最小CT值；SD：标准差。

3 讨 论

近年来，肺癌的发生率及病死率呈逐年上升趋势[8]。TTF-1是NKX2家族的重要成员，是一种在甲状腺、肺和大脑中表达的同源结构域转录因子，是肺形态发生和肺上皮细胞分化的主要调节因子[9]，在肺的发育、细胞生长及分化中发挥重要作用[10-11]。已有研究表明，在非小细胞肺癌的诊断中，TTF-1的表达具有较高的敏感性和特异性[12-13]。因此本研究认为通过非小细胞肺癌的CT影像特征预测TTF-1的表达可能具有潜在的应用价值。

对于分类变量，本研究结果CT参数显示成分、支气管“充气”征、结节型/肿块型、胸膜增厚、阻塞性肺气肿的组间差异有统计学意义(P<0.05)。

在TTF-1表达阴性的非小细胞肺癌患者CT特征中病灶更倾向于实性成分、无支气管“充气”征、肿块型。其原因可能是TTF-1的减少或丢失抑制细胞的正常分化，导致了肿瘤的发生、发展，使表达的癌细胞更具有侵袭性[4]。相关研究也表明，肿瘤分化程度越低，瘤灶直径越大的患者TTF-1阴性表达率越高[14]。此外，病灶伴胸膜增厚、阻塞性肺气肿在TTF-1阴性表达组中更常见，表明病灶分化较差，侵袭性较高，更易侵犯胸膜及邻近支气管壁。

对于连续变量，CT_{mean}、CT_{min}、长径、短径的组间差异有统计学意义(P<0.05)。TTF-1表达阳性的病灶CT_{mean}、CT_{min}显著低于阴性组，而长短径显著小于阴性组。说明TTF-1阳性表达率越高，肿瘤恶性程度越低，分化更好，生长缓慢，细胞密度低，瘤灶直径相对更小，密度更低[14]。

CT参数的ROC曲线结果分析显示，病灶长径预测TTF-1的诊断效能最佳。此外，二元Logistic回归模型显示支气管“充气”征、SD及短径被保留，多参数模型的建立将AUC值提高至0.821。

本研究存在一些不足：第一，样本量相对较小，有待扩充样本量进一步验证；第二，本研究是回顾性研究，采用的CT机器及扫描参数不同，可能对结果产生一定影响；第三，未对非小细胞肺癌进一步分型，有待在以后更深入的研究中探讨。

综上所述，CT特征可以评估非小细胞肺癌TTF-1的表达，多参数模型对TTF-1表达的诊断效能较单因素分析更高，为非小细胞肺癌的临床诊断及治疗提供一定参考意义。

参考文献

[1]闫存玲,郭子健.肺癌实验室诊断专家共识[J].山东大学学报(医学版),2018,56(10):9-17,30.
[2]支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,37(01):67-78.
[3]Tang X,Kadara H,Behrens C, et al.Abnormalities of the TITF-1 lineage-specific oncogene in NSCLC:Implications in lung cancer pathogenesis and prognosis[J].Clin Cancer Res,2011,17(8):2434-2443.
[4]黄花英,刘洋,周莹,等.TTF-1、Ki67及P63蛋白在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].检验医学与临床,2020,17(20):2941-2943,2947.
[5]Schilsky J B,Ni A,Ahn L,et al.Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas[J].Lung Cancer,2017,108:205-211.
[6]Lei L,Chen C,Zhao J,et al.Targeted expression of miR-7 operated by TTF-1 promoter inhibited the growth of human lung cancer through the NDUFA4 pathway[J].Mol Ther Nucleic Acids,2017,6:183-197.
[7]中华医学会放射学分会心胸学组.低剂量螺旋CT肺癌筛查专家共识[J].中华放射学杂志,2015,49 (5):328-335.
[8]马书梅,刘瑞娟,张影影.肺癌的流行病学[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(26):77-78,80.
[9]Horie M,Miyashita N,Mattsson J S M,et al.An integrative transcriptome analysis reveals a functional role for thyroid transcription factor-1 in small cell lung cancer[J].J Pathol,2018,246(2):154-165.
[10]蒋中秀,黄鲁众,崔国元,等.TTF-1在小细胞肺癌和肺腺癌中的表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2018,26(20):3232-3236.
[11]Jiang H,Bai X Y,Meng F,et al.Comparison of immunohistochemistry and mRNA in situ hybridization in detecting thyroid transcription factor-1 expression in non-small cell lung carcinomas tissue[J].Oncol Lett,2015,10(6):3581-3584.
[12]高福平,魏谨,马平.TTF-1在肺癌活检组织中的应用价值[J].临床肺科杂志,2015,20(1):175-176.
[13]王建国,史春云,王建飞,等.癌组织TTF-1、CK7及p63蛋白检测对不同病理类型NSCLC的鉴别诊断价值[J].山东医药,2016,56(45):60-62.
[14]赖晓蓉,谷琴,肖祝,等.TTF-1、Ki67在NSCLC中的表达水平及意义分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(7):1182-1186.

(收稿日期：2021-03-25)