

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.024

❖ 临床研究 ❖

# NapsinA、CGA 及 CK7 在肺癌患者中的表达及与临床病理的关系分析

黄玉惠, 余婧, 李景

(成都市双流区第一人民医院病理科, 四川 成都 610200)

**【摘要】目的:** 探讨天门冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA)、嗜铬粒蛋白 A (CGA) 及细胞角蛋白 7 (CK7) 在肺癌患者中的表达及与临床病理的关系。**方法:** 收集 109 例肺癌患者的癌组织及癌旁组织标本, 检测 NapsinA、CGA、CK7 在癌组织及癌旁正常组织的表达情况, 分析其表达与临床病理的关系。**结果:** NapsinA、CGA、CK7 在肺癌组织中阳性率高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ )。病理类型为肺腺癌、TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 NapsinA 阳性表达率越高, TNM 分期越晚的患者肺组织内 CGA 阳性表达率越高, TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 CK7 阳性表达率越高。NapsinA、CGA、CK7 阳性患者预后较差, 中位生存期均低于 NapsinA、CGA 和 CK7 阴性患者 ( $P < 0.05$ )。**结论:** NapsinA、CGA、CK7 可作为评估肺癌患者预后的重要生物标志物之一。

**【关键词】** 肺癌; 癌组织; 癌旁组织; 天门冬氨酸蛋白酶 A; 嗜铬粒蛋白 A; 细胞角蛋白 7; 临床病理

**【中图分类号】** R563 **【文献标志码】** A

## Expressions of NapsinA, CGA and CK7 in patients with lung cancer and their relationship with clinicopathology

HUANG Yu-hui, YU Jing, LI Jing

(Department of Pathology, the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu 610200, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the expressions of novel aspartic proteinase A (NapsinA), chromogranin A (CGA) and cytokeratin 7 (CK7) in patients with lung cancer and their relationship with clinicopathology. **Methods:** 109 patients with lung cancer were selected as the research subjects. The lung cancer tissues and adjacent tissues specimens of the patients were taken to detect the expressions of NapsinA, CGA and CK7 in cancer tissues and adjacent normal tissues, and the relationship between their expressions and clinicopathology was analyzed. **Results:** The positive rates of NapsinA, CGA and CK7 in lung cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of NapsinA was higher in lung tissues of patients with pathological type of lung adenocarcinoma, later TNM stage and lymph node metastasis. The positive expression rate of CGA in lung tissues was higher in patients with later TNM stage, and the positive expression rate of CK7 was higher in lung tissues of patients with later TNM stage and presence of lymph node metastasis. The prognosis was poor among patients with positive NapsinA, CGA and CK7, and the median survival time was significantly shorter than that of patients with negative NapsinA, CGA and CK7 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** NapsinA, CGA and CK7 can be used as one of the important biomarkers to evaluate the prognosis of patients with lung cancer.

**【Key words】** Lung cancer; Cancer tissue; Adjacent tissues; Novel aspartic proteinase A; Chromogranin A; Cytokeratin 7; Clinicopathology

肺癌是起源于肺支气管上皮黏膜组织或腺体组织的原发性癌, 依据病理组织学不同分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌占有肺癌的 85% ~ 90%<sup>[1]</sup>。肺癌的发病呈家族聚集性, 遗传、职业暴露、环境、不良饮食、吸烟、基因突变等因素均是肺癌发病的高危因素<sup>[2]</sup>。早期肺癌的检出率约为 15%, 局部晚期或转移期肺癌的诊断率可达 75%<sup>[3]</sup>。早期肺癌多通过手术切除、化学治疗、靶

向分子治疗等方式进行, 晚期肺癌伴转移患者则多采用免疫疗法进行治疗。尽管靶向分子技术和精准医疗在肺癌的临床诊断和治疗中应用日渐广泛, 一定程度可提高肺癌患者的生存率, 但晚期肺癌生存率仍不足 15%<sup>[4]</sup>。天门冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA)、嗜铬粒蛋白 A (chromograninA, CGA) 和细胞角蛋白 7 (Cytokeratin 7, CK7) 作为肿瘤特异性标志物, 被证实可辅助鉴别肺癌组织学类型, 帮助明确病情,

制定合适的治疗方案及预测预后<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨天门冬氨酸蛋白酶 A(NapsinA)、嗜铬粒蛋白 A(CGA)及细胞角蛋白 7(CK7)在肺癌患者中的表达及与临床病理的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月至 2019 年 11 月成都市双流区第一人民医院收治的 109 例肺癌患者的肺癌组织及癌旁组织为研究对象。109 例患者中,男性 64 例,女性 45 例;年龄为 29 ~ 74 岁,平均(50.34 ± 6.87)岁;有吸烟史 77 例,无吸烟史 32 例;病理类型:肺腺癌 31 例,肺鳞癌 24 例,大细胞癌 8 例,小细胞癌 46 例;低分化癌 23 例,中分化癌 55 例,高分化癌 31 例;TNM 分期:I ~ II 期 42 例,III ~ IV 期 67 例;出现淋巴结转移 38 例,未出现淋巴结转移 71 例;手术治疗 15 例,放疗 41 例,化疗 53 例。纳入标准:(1)符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》<sup>[6]</sup>中指出的肺癌相关诊断标准,术中取病理标本,均经病理证实为肺癌者;(2)入院前未接受过放、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗者;(3)年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:(1)合并糖尿病、冠心病等基础疾病者;(2)重要器官功能不全者;(3)合并其他慢性肺功能疾病者;(4)合并其他恶性肿瘤疾病者。

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有患者性别、年龄、吸烟史等一般资料,同时收集其病理类型、肿瘤分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况等临床资料。对所有患者进行为期两年的随访,随访方式包括定期入院复查随访及电话随访。

1.2.2 NapsinA、CGA、CK7 在肺癌组织及癌旁正常组织表达情况 取肺癌患者癌组织及临近癌旁组织标本(距肿瘤边缘 5 cm 处)<sup>[7]</sup>,以 10% 中性甲醛固定后脱水制成石蜡切片,采用免疫组织化学技术 S-P 法<sup>[8]</sup>检测癌组织及癌旁正常组织中 NapsinA、CGA、CK7 的阳性表达。将癌组织和癌旁组织标本石蜡切片贴附于预涂有多聚赖氨酸的载玻片上,加热至 60 °C 烘烤 2 h,梯度二甲苯脱蜡至水后浸泡,取出切片置于 pH 值为 6.0 的枸橼酸盐缓冲液中,加热至 100 °C 维持 10 min 后冷却,pH 值为 7.4 的枸橼酸盐缓冲液冲洗 3 次,滴加兔抗 NapsinA(货号:

ab129189,abcam 公司)、CGA(货号:ab92738,abcam 公司)、CK7 单克隆抗体(货号:ab68459,abcam 公司),37 °C 条件下孵育 1 h,pH 值为 7.4 的枸橼酸盐缓冲液再次冲洗 3 次后滴加生物素标记的相应山羊抗兔二抗,37 °C 条件下孵育 40 min,pH 值为 7.4 的枸橼酸盐缓冲液再次冲洗 3 次后滴加 DAB 显色液,水洗后苏木素复染 30 s,蒸馏水冲洗 5 min 后梯度乙醇脱水后透明封片。

1.2.3 免疫组化结果进行判定 以枸橼酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知肺癌阳性切片作为阳性对照对结果进行判定。NapsinA、CGA 和 CK7 均定位于细胞质中,当细胞质被染色成黄色或棕黄色,且呈明显颗粒状视为阳性<sup>[9]</sup>。随机选择阳性细胞区域的 10 个高倍视野,结合阳性细胞占比和染色强度对染色结果进行评分,阳性细胞占比为 0% 记 0 分,1 ~ 10% 记 1 分,11 ~ 50% 记 2 分,50% 以上记 3 分;染色强度无上色记 0 分,上色较弱记 1 分,上色程度中等记 2 分,上色程度较强记 3 分。总分 = 阳性细胞占比得分 × 染色强度得分,将总分为 0 分判定为阴性(-),总分为 1 ~ 2 分判定为弱阳性(+),总分为 3 ~ 4 分判定为阳性(++),总分在 4 分以上判定为强阳性(+++)。

### 1.3 观察指标

(1)肺癌组织及癌旁组织中 NapsinA、CGA、CK7 的表达;(2)NapsinA、CGA、CK7 表达与临床病理的关系;(3)NapsinA、CGA、CK7 表达与预后的关系。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,行  $\chi^2$  检验,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺癌组织及癌旁组织中 NapsinA、CGA、CK7 的表达比较

NapsinA 在肺癌组织中阳性率为 62.39%,高于癌旁组织的 21.10% (*P* < 0.05);CGA 在肺癌组织中的阳性率为 57.80%,高于癌旁组织中的 27.52% (*P* < 0.05);CK7 在肺癌组织中的阳性率为 64.22%,高于癌旁组织的 58.72% (*P* < 0.05)。见表 1 及图 1。

表 1 肺癌组织及癌旁正常组织中 NapsinA、CGA、CK7 的表达[n(%)]

组织	NapsinA				CGA				CK7			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
肺癌组织(n=109)	41(37.61)	13(11.93)	20(18.35)	35(32.11)	46(42.20)	7(6.42)	32(29.36)	24(22.02)	39(35.78)	10(9.17)	27(24.77)	33(30.28)
癌旁正常组织(n=109)	86(78.90)	7(6.42)	16(14.68)	0	79(72.48)	21(19.27)	8(7.34)	1(0.92)	45(41.28)	49(44.95)	12(11.01)	3(2.75)
$\chi^2$ 值		53.189				51.272				56.978		
<i>P</i> 值		<0.001				<0.001				<0.001		

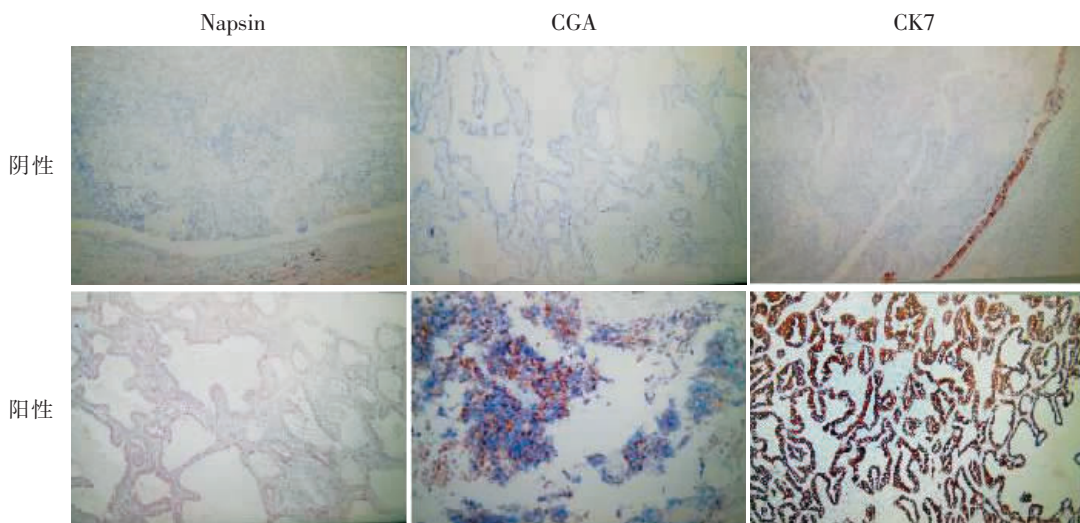


图 1 典型 NapsinA、CGA 和 CK7 阳性及阴性病理组织图片 (200×)

### 2.2 NapsinA 表达与临床病理的关系

NapsinA 表达与患者性别、年龄、有无吸烟史、治疗方式和肺癌分化程度无关 ( $P > 0.05$ )；与病理类型、TNM 分期和有无淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ )；病理类型为肺腺癌、TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 NapsinA 阳性表达率越高。见表 2。

表 2 NapsinA 表达与临床病理的关系 [n (%)]

项目	例数	阳性 (n=68)	阴性 (n=41)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				1.524	0.217
男	64	43(67.19)	21(32.81)		
女	45	25(55.56)	20(44.44)		
年龄(岁)				1.246	0.264
≥45	58	39(67.24)	19(32.76)		
<45	51	29(56.86)	22(43.14)		
吸烟史				1.738	0.187
有	77	45(58.44)	32(41.56)		
无	32	23(71.88)	9(28.13)		
治疗方式				0.142	0.932
手术	15	9(60.00)	6(40.00)		
放疗	41	25(60.98)	16(39.02)		
化疗	53	34(64.15)	19(35.85)		
病理类型				63.212	<0.001
肺腺癌	31	31(100.00)	0(0.00)		
肺鳞癌	24	0(0.00)	24(100.00)		
大细胞癌	8	3(37.50)	5(62.50)		
小细胞癌	46	34(73.91)	12(26.09)		
分化程度				1.052	0.591
低分化	23	15(65.22)	8(34.78)		
中分化	55	36(65.45)	19(34.55)		
高分化	31	17(54.84)	14(45.16)		
TNM 分期				11.104	<0.001
I~II 期	42	18(42.86)	24(57.14)		
III~IV 期	67	50(74.63)	17(25.37)		
淋巴结转移				4.824	0.028
有	38	29(76.32)	9(23.68)		
无	71	39(54.93)	32(45.07)		

### 2.3 CGA 表达与临床病理的关系

CGA 表达与患者性别、年龄、有无吸烟史、治疗方式、肺癌分化程度和淋巴结转移无关 ( $P > 0.05$ )；

与病理类型和 TNM 分期有关 ( $P < 0.05$ )；病理类型为大细胞癌、小细胞癌、TNM 分期越晚的患者肺组织内 CGA 阳性表达率越高。见表 3。

表 3 CGA 表达与临床病理的关系 [n (%)]

项目	例数	阳性 (n=63)	阴性 (n=46)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				0.158	0.691
男	64	38(59.38)	26(40.63)		
女	45	25(55.56)	20(44.44)		
年龄(岁)				1.875	0.171
≥45	58	30(51.72)	28(48.28)		
<45	51	33(64.1)	18(35.29)		
吸烟史				2.216	0.137
有	77	48(62.34)	29(37.66)		
无	32	15(46.88)	17(53.13)		
治疗方式				1.356	0.508
手术	15	10(66.67)	5(33.33)		
放疗	41	21(51.22)	20(48.78)		
化疗	53	32(60.38)	21(39.62)		
病理类型				29.097	<0.001
肺腺癌	31	11(35.48)	20(64.52)		
肺鳞癌	24	7(29.17)	17(70.83)		
大细胞癌	8	6(75.00)	2(25.00)		
小细胞癌	46	39(84.78)	7(15.22)		
分化程度				3.381	0.184
低分化	23	11(47.83)	12(52.17)		
中分化	55	30(54.55)	25(45.45)		
高分化	31	22(70.97)	9(29.03)		
TNM 分期				13.662	<0.001
I~II 期	42	15(35.71)	27(64.29)		
III~IV 期	67	48(71.64)	19(28.36)		
淋巴结转移				0.178	0.673
有	38	23(60.53)	25(39.47)		
无	71	40(56.34)	21(43.66)		

### 2.4 CK7 表达与临床病理的关系

CK7 表达与患者性别、年龄、有无吸烟史、治疗方式和肺癌分化程度无关 ( $P > 0.05$ )；与病理类型、TNM 分期和有无淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ )；病理类型为腺癌、TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 CK7 阳性表达率越高。见表 4。

表 4 CK7 表达与临床病理的关系 [n(%)]

项目	例数	阳性(n=70)	阴性(n=39)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				2.504	0.114
男	64	45(70.31)	19(29.69)		
女	45	25(55.56)	20(44.44)		
年龄(岁)				2.258	0.133
≥45	58	41(70.69)	17(29.31)		
<45	51	29(56.86)	22(43.14)		
吸烟史				1.252	0.263
有	77	52(67.53)	25(32.47)		
无	32	18(56.25)	14(43.75)		
治疗方式				1.102	0.576
手术	15	8(53.33)	7(46.67)		
放疗	41	26(63.41)	15(36.59)		
化疗	53	36(67.92)	17(32.08)		
病理类型				19.880	<0.001
肺腺癌	31	28(90.32)	3(9.68)		
肺鳞癌	24	8(33.33)	16(66.67)		
大细胞癌	8	4(50.00)	4(50.00)		
小细胞癌	46	30(65.22)	16(34.78)		
分化程度				2.175	0.337
低分化	23	13(56.52)	10(43.48)		
中分化	55	39(70.91)	16(29.09)		
高分化	31	18(58.06)	13(41.94)		
TNM 分期				6.013	0.014
I~II 期	42	21(50.00)	21(50.00)		
III~IV 期	67	49(73.13)	18(26.87)		
淋巴结转移				7.650	0.006
有	38	31(81.58)	7(18.42)		
无	71	39(54.93)	32(45.07)		

### 2.5 NapsinA、CGA、CK7 表达与预后的关系

NapsinA 阳性患者中位生存期为 18 个月,CGA 阳性患者中位生存期为 19 个月,CK7 阳性患者中位生存期为 18 个月,均低于 NapsinA、CGA 和 CK7 阴性的患者( $P=0.001、0.001、0.003$ )。见图 2。

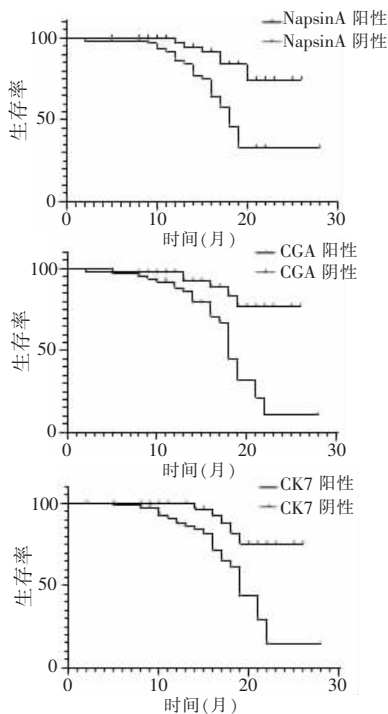


图 2 NapsinA、CGA、CK7 表达与预后的关系

### 3 讨论

NapsinA 属于天门冬氨酸水解蛋白酶家族中的一员,广泛表达于 II 型肺泡表面上皮细胞和肺泡巨噬细胞表面<sup>[10]</sup>,通过其蛋白水解活性诱导肺表面活性蛋白的合成分泌,进而发挥维持肺形态和肺功能的作用<sup>[11]</sup>,已证实是肺腺癌诊断的特异性标志物<sup>[12]</sup>。CGA 是酸性可溶蛋白的一种,由 439 个氨基酸分子组成,普遍存在于神经内分泌细胞致密核心颗粒中<sup>[13]</sup>,被广泛用作神经内分泌的标志物<sup>[14]</sup>。CK7 是碱性细胞角蛋白的一种,相对分子量约为 54 kDa,广泛存在于正常组织移行上皮及腺山沟细胞内,而在非上皮来源的细胞和组织中少量表达或不表达<sup>[15]</sup>,CK7 既往常用于实体瘤转移部位细胞来源的判断和鉴别<sup>[16]</sup>。本研究中,肺癌组织 NapsinA、CGA、CK7 阳性表达高于癌旁组织( $P < 0.05$ ),原因可能在于随着肿瘤进展的加剧,癌细胞不断增殖、分化、发育,定位于细胞质中的 NapsinA、CGA 和 CK7 等肿瘤标记物的表达也随之发生变化,NapsinA、CGA 和 CK7 在肺癌细胞质中表达水平均随着癌细胞的快速扩增而显著增加,电镜下表现出典型的棕黄色及深褐色颗粒状染色,阳性细胞占比逐渐大,着色程度逐渐加深,表明 NapsinA、CGA、CK7 具有作为肺癌早期诊断肿瘤标志物的潜力,可将肿瘤组织和癌旁正常组织进行有效区分。本研究结果显示,病理类型为肺腺癌、TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 NapsinA 阳性表达率越高;病理类型为腺癌、TNM 分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺组织内 CK7 阳性表达率越高。推测原因可能与 NapsinA、CK7 和 CGA 自身特性有关,NapsinA 和 CK7 普遍表达于肺腺癌细胞中,而在鳞癌、小细胞癌等其他类型的肺癌细胞中很少表达或几乎不表达。CGA 主要与神经内分泌肿瘤如大细胞癌、小细胞癌有关,在腺癌和鳞癌中几乎不表达<sup>[17]</sup>,造成不同病理类型的肺癌患者 NapsinA、CK7 和 CGA 阳性率不同,表明 NapsinA、CK7 和 CGA 对肺癌病理类型的鉴别作用较好。而肿瘤分期越晚、存在淋巴结转移的患者肺癌进展越快,肿瘤细胞增殖加快,定位于肺癌细胞质中的 NapsinA、CK7 和 CGA 阳性率随之增加,最终导致 NapsinA、CK7 和 CGA 阳性率与病理类型、TNM 分期和淋巴转移均高度相关。此外,本研究结果还发现,NapsinA、CGA 和 CK7 阳性患者中位生存期均低于 NapsinA、CGA 和 CK7 阴性的患者( $P < 0.05$ )。TNM 分期越晚,肿瘤浸润越严重,出现淋巴结转移

和远处转移的可能性更高,肺癌恶性程度也随之增加<sup>[18]</sup>,导致 NapsinA、CGA 和 CK7 阳性患者生存期更短,预后明显低于阴性患者<sup>[19]</sup>。提示 NapsinA、CGA 和 CK7 阳性率不仅与患者的病理类型、TNM 分期和淋巴结转移有关,还可以作为预测患者预后的有效分子,对于早期筛查以及预后评估均具有较好的价值,可能与 NapsinA、CGA 和 CK7 分子影响癌细胞增殖、凋亡等细胞周期的调控机制有关。NapsinA、CGA 和 CK7 阳性表达增加不仅可影响肺癌细胞的适应能力,导致癌细胞增殖加快,增加其粘附能力,还通过刺激细胞内相关转录因子的表达诱导局部氧化应激损伤,介导癌细胞凋亡抑制,最终加速肺癌进展<sup>[20]</sup>,影响患者预后。

综上所述,与癌旁正常组织相比,肺癌组织中 NapsinA、CGA、CK7 阳性率更高,且阳性患者预后较阴性患者更差,与患者病理类型、TNM 分期及淋巴结转移与否有关,临床可加强对肺癌患者组织中 NapsinA、CGA 和 CK7 表达的监测,以提高肺癌的检出率,评估预后。

#### 参考文献

[1] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553 (7689):446 - 454.

[2] Zhou W, Liu G, Hung RJ, et al. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148 (5): 1077 - 1086.

[3] Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review [J]. *Lung Cancer*, 2017, 112:156 - 164.

[4] 邱培, 张清峰, 陈林, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者毒副反应及 1 年生存率的影响 [J]. *河北医学*, 2020, 26 (3): 506 - 510.

[5] 张新东, 马静, 王祥阁, 等. CK5/6、DSC3、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.

[6] 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 (1): 67 - 78.

[7] Yang H, Li X, Meng Q, et al. CircPTK2 (hsa\_circ\_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer [J]. *Mol*

*Cancer*, 2020, 19 (1): 13.

[8] Pasala UJS, Hui M, Uppin SG, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of pulmonary neuroendocrine tumors-A single-institute experience [J]. *Lung India*, 2021, 38 (2): 134 - 138.

[9] Ning J, Ge T, Jiang M, et al. Early diagnosis of lung cancer; which is the optimal choice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (4): 6214 - 6227.

[10] 易琳, 刘新福, 金得芳. p40、CK5/6、NapsinA 联合 CT 对晚期非小细胞肺癌的分型诊断效能 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (9): 1519 - 1523.

[11] 张佳佳, 张艳萍, 刘玉辉, 等. NapsinA、NSE、Ki67 表达结合临床病理分析在肺癌早期诊断中的意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34 (9): 1441 - 1444.

[12] Alabdullah B, Hadji-Ashrafy A. Identification of the most specific markers to differentiate primary pulmonary carcinoma from metastatic gastrointestinal carcinoma to the lung [J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17 (1): 7.

[13] Hayakawa S, Ohishi T, Miyoshi N, et al. Anti-Cancer Effects of Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate and Coffee Chlorogenic Acid [J]. *Molecules*, 2020, 25 (19): 4553.

[14] Sullivan FM, van Beusekom M. Early diagnosis of lung cancer in people most at risk [J]. *Br J Gen Pract*, 2020, 70 (701): 572 - 573.

[15] Olyushina EM, Byakhova MM, Zavalishina LE, et al. Rol' immunogistokhimicheskogo markera p40 pri differentsial'noi diagnostike adenokartsinomy i ploskokletochnogo neorogovevayushchego raka legkogo [The role of the immunohistochemical marker p40 in the differential diagnosis of adenocarcinoma and nonkeratinizing squamous cell cancer of the lung] [J]. *Arkh Patol*, 2020, 82 (5): 50 - 56.

[16] Park JH, Kim JH. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25 (1): 12 - 20.

[17] Cintrón RV, Jusino JA, Conte-Miller M, et al. Automated Immunohistochemistry Assay for the Detection of Napsin-A in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues from Lung Tumors [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2279: 23 - 33.

[18] Bulutay P, Akyürek N, Memiş L. Clinicopathological and Prognostic Significance of the EML4-ALK Translocation and IGF1R1, TTF1, Napsin A Expression in Patients with Lung Adenocarcinoma [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2021, 37 (1): 7 - 17.

[19] 杨柳, 任兴昌, 吴丽娟, 等. CD34 在肺腺癌浸润性病灶诊断中的意义 [J]. *浙江临床医学*, 2021, 23 (1): 29 - 31.

[20] 韩永艳, 刘锐, 徐林松, 等. CK7、TTF-1、p63 在非小细胞肺癌患者体内表达变化的意义研究 [J]. *癌症进展*, 2018, 16 (2): 195 - 198.

(收稿日期: 2021 - 12 - 24

修回日期: 2022 - 02 - 19)