

肺腺癌患者 EGFR 突变状态与 CT 影像学及临床特征的关联性研究

丁佳佳, 苏翔宇, 王彩莲, 王钟江, 魏晓莹

作者单位: 210009 南京, 东南大学附属中大医院肿瘤科

作者简介: 丁佳佳(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤疾病的诊治。E-mail: 645134125@qq.com

通讯作者: 王彩莲(1966-), 女, 医学博士, 教授, 研究方向: 肿瘤疾病的诊治。E-mail: wangcailian65@hotmail.com

[摘要] **目的** 探讨肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突变状态与 CT 影像学及临床特征的关联性。**方法** 收集 2016-06~2017-12 就诊并行 EGFR 基因检测的 149 例肺腺癌患者(突变 80 例, 野生型 69 例) CT 影像学及临床资料, 比较 EGFR 突变组与野生型组的 CT 影像学及临床特征。**结果** 临床特征: 女性、无吸烟史、癌胚抗原(CEA)升高的患者 EGFR 突变率高($P < 0.05$)。CT 影像学: 肿瘤伴有毛刺、胸腔积液的患者 EGFR 突变率高($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果提示性别、CEA、毛刺对 EGFR 突变有预测价值。**结论** 单因素分析结果提示 EGFR 突变状态与性别、吸烟史、CEA、毛刺及胸腔积液有关联性。Logistic 回归分析结果提示女性、CEA 升高、毛刺是肺腺癌患者 EGFR 突变的危险因素。

[关键词] 肺腺癌; 表皮生长因子受体突变; CT 影像; 临床特征

[中图分类号] R 734; R 445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)07-0761-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.15

Correlation between EGFR mutation and CT radiological features and clinical characteristics in lung adenocarcinoma DING Jia-jia, SU Xiang-yu, WANG Cai-lian, et al. Department of Oncology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation status and computed tomography(CT) imaging features and clinical characteristics in lung adenocarcinoma. **Methods** The clinical and CT imaging data of 149 lung adenocarcinoma patients who underwent EGFR gene test were collected in our hospital from June 2016 to December 2017. The patients included 80 cases of mutation and 69 cases of wild type. The CT features and clinical characteristics of the EGFR mutation group and the wild type group were compared. **Results** Clinical characteristics: the proportion of women with no smoking history and elevated tumor marker carcino-embryonic antigen(CEA) in the EGFR mutation group was higher than that in the EGFR-free group($P < 0.05$). CT imaging features: the mutation rate of EGFR in the patients with tumor accompanied by burr and pleural effusion was high($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that gender, tumor marker CEA and spicule sign of CT imaging had predictive value for EGFR mutation in lung adenocarcinoma. **Conclusion** Univariate analysis results suggest that EGFR mutation status of lung adenocarcinoma is related to the patients' gender, smoking history, tumor marker CEA, burr sign and pleural effusion. Logistic regression models suggest that female, elevated CEA and burr signs are risk factors of EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation; Computed tomography(CT) imaging; Clinical characteristics

肺癌的发病率、病死率居恶性肿瘤首位, 腺癌为最常见的病理类型^[1]。根据美国国家癌症网(NCCN)指南推荐, 肺腺癌患者的病理组织都需要行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因检测并指导临床治疗^[2]。三期临床试验结果

显示, EGFR 突变组肺癌患者行表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)均明显高于标准化疗组^[3]。但 EGFR

突变状态检测临床上仍然存在困难,如昂贵的检测费用、多数二级医院无基因检测条件、组织标本难获取等为检测带来难度。针对基因检测存在的难题,研究者们开始寻找可以对肺腺癌患者 EGFR 突变状态有提示意义的临床检查和特征。有学者对计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像某些特点与 EGFR 基因状态的关系作出探讨,认为肿瘤最大直径^[4]、边缘分叶征^[5]与 EGFR 突变状态存在一定的关联性,但也有研究^[6,7]否定了以上结论,目前临床研究尚未达成一致,且多数研究未对肺癌具体病理亚型进行分析,研究结果指向性不强。本文细化肺癌病理类型,对肺腺癌 EGFR 突变分别与胸部 CT 影像学表现及其临床特征的关联性进行探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016-06 ~ 2017-12 于东南大学附属中大医院初诊的 149 例肺腺癌患者资料,包括年龄、性别、吸烟史、骨转移、脑转移、肿瘤标记物癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neurospecific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1, CA211)等数值。入选标准:(1)首次病理确诊肺腺癌;(2)未行抗肿瘤治疗;(3)胸部 CT 检查与 EGFR 基因检测间隔不超过 1 个月;(4)有完整的临床资料。排除标准:(1)合并有其他部位的肿瘤者;(2)既往接受过抗肿瘤治疗者。

1.2 CT 影像学资料 149 例肺腺癌患者行 16 层胸部 CT 平扫(德国西门子公司 SOMATOM Emotion

16 CT)。扫描参数为管电压 120 kV,管电流 200 mA,扫描视野(SFOV)为 350 mm,重建图像层厚 1.5 mm,层间隔 1.25 mm,重建矩阵 512 × 512。胸部 CT 平扫记录:肿瘤大小、CT 密度、分叶、空洞、毛刺、胸腔积液。肿瘤大小取肺窗上最大直径,肺部多个肿瘤灶取最大肿瘤病灶,以直径 2 cm 作为界定分组。

1.3 EGFR 突变的检测 通过手术、纤维气管镜或 CT 引导下穿刺取到组织病理标本,由我院病理科采用突变扩增阻滞系统法(amplification refractory mutation system, ARMS)进行检测,对 EGFR 的突变状态进行鉴别。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,偏态分布计量资料采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。多因素分析采用 Logistic 回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺腺癌患者临床特征与 EGFR 突变的关联性 149 例中 EGFR 突变 80 例,突变率为 53.69%。女性患者突变率为 68.12%,男性患者突变率为 41.25%,既往有过吸烟史的患者突变率为 40.68%,无吸烟史的患者突变率为 62.22%,性别、吸烟史的差别对突变率的影响较大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CEA 升高的患者 EGFR 突变率为 63.74%,CEA 正常者突变率为 37.93%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 肺腺癌患者临床特征与 EGFR 突变的关联性(n)

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	吸烟史		骨转移		脑转移		CEA		NSE		CA211	
		男	女		有	无	有	无	有	无	+	-	+	-	+	-
EGFR 突变组	80	33	47	63(59,71)	24	56	45	35	22	58	58	22	28	52	54	26
EGFR 野生型组	69	47	22	68(58,77)	35	34	34	35	15	54	33	36	48	21	46	23
χ^2/Z	-	10.755		-1.800	6.653		0.724		0.659		9.487		0.492		0.012	
P	-	0.001		0.072	0.010		0.395		0.417		0.002		0.483		0.914	

2.2 原发性肺腺癌患者 CT 影像学特征与 EGFR 突变的关联性 边缘有毛刺征的 EGFR 突变率为 62.29%,边缘未见毛刺者仅为 44.30%,差异有统计学意义($P <$

0.05),胸部 CT 可见胸腔积液的 EGFR 突变率为 64.06%,未见胸腔积液的突变率为 45.88%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 原发性肺腺癌患者 CT 影像学特征与 EGFR 突变的关联性(n)

组 别	例数	CT 密度(HU)	肿瘤大小		分叶		空洞		毛刺		胸腔积液	
			≥2 cm	<2 cm	有	无	有	无	有	无	有	无
EGFR 突变组	80	45(35,63)	56	24	21	59	10	70	45	35	41	39
EGFR 野生型组	69	37(32,45)	50	19	22	47	4	65	25	44	23	46
χ^2/Z	-	-8.610	0.110		0.573		1.247		5.960		4.853	
P	-	0.389	0.741		0.449		0.264		0.015		0.028	

2.3 多因素分析结果 单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量:性别、吸烟史、CEA、边缘毛刺、胸腔积液,赋值见表 3。运用 Logistic 回归模型分析结果示性别、CEA、毛刺对 EGFR 突变预测价值较高。而吸烟史及有无胸腔积液对 EGFR 突变的预测价值较小。见表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析单因素赋值情况

变 量	赋值
性别	1 = 女,2 = 男
吸烟史	1 = 有吸烟史,0 = 无
CEA	1 = CEA 升高 ($\geq 5 \mu\text{g/ml}$),0 = CEA 正常 ($< 5 \mu\text{g/ml}$)
毛刺	1 = 有毛刺,0 = 无
胸腔积液	1 = 有胸腔积液,0 = 无
EGFR	1 = EGFR 突变型,2 = EGFR 野生型

表 4 肺腺癌患者 EGFR 突变影响因素 Logistic 回归分析结果

变 量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
性别	1.313	0.487	7.257	0.007	3.718(1.430 ~ 9.665)
吸烟史	0.172	0.468	0.135	0.713	1.118(0.474 ~ 2.976)
CEA	-1.388	0.400	12.040	0.001	0.250(0.114 ~ 0.547)
毛刺	-0.927	0.385	5.793	0.016	0.396(0.186 ~ 0.842)
胸腔积液	0.646	0.386	2.797	0.094	1.908(0.895 ~ 4.068)

3 讨论

3.1 本研究患者 EGFR 总突变率为 53.7%。女性、无吸烟史的人群 EGFR 突变率高,与既往研究相符^[8,9], Logistic 分析结果提示女性对 EGFR 突变状态具有预测价值,无吸烟史的预测价值较小。本研究结果提示年龄与肺腺癌患者的 EGFR 突变差异无统计学意义,与既往相关的研究^[8,9]一致。

3.2 本研究结果表明脑转移与 EGFR 突变无相关性,葛蒙晰等^[10]认为 EGFR 突变与脑转移可能相关,但样本量少。同时研究显示肺腺癌伴有骨转移较未见转移的突变率高,但差异无统计学意义。毕建平等^[11]研究认为骨转移与 EGFR 突变具有相关性,与本研究结果不一致,可能与转移的早期诊断不明确有关,临床诊断有无骨转移不仅仅依赖全身骨扫描或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography,PET)结果,还需要相应部位 CT、磁共振或 X 线结果。对于骨扫描或 PET 报告中仅提示有放射性浓聚,相应部位 CT、磁共振或 X 线的报告无转移灶,是否存在骨转移,目前的临床研究未有统一的标准。本研究中对于这一部分患者,骨转移的诊断需由我院肿瘤科、核医学科、影像科等多学科会诊,高度怀疑存在骨转移,且后期治疗过程中复查证实。

3.3 肿瘤标记物中 CEA、NSE 及 CA211 都是肺癌相关抗原,此次研究中伴有 CEA 升高的患者 EGFR 突变率较高, Logistic 回归分析结果也提示 CEA 对 EGFR 突变状态有预测价值。但肿瘤标记物 NSE、CA211 正常与否对 EGFR 突变率影响不大。CEA 是一种多表达于肺癌的酸性糖蛋白。研究^[12]表明, CEA 值升高组的 EGFR 的突变率明显升高,且随着 CEA 值的逐步升高,EGFR 突变率也相应提高。同是 EGFR 突变的肺癌患者,CEA 升高组患者行 EGFR-TKI 治疗敏感程度较 CEA 正常组高,生存期也较 CEA 正常组长^[13]。

3.4 本研究提示肿瘤病灶的最大直径与 EGFR 基因状态无关。目前大多数的研究认为肿瘤病灶最大直径与 EGFR 的基因状态无关,但也有研究认为直径越小,EGFR 的突变率越高^[14,15]。肿瘤大小与肿瘤生长速度、肿瘤生长时间相关,影响因素众多,除了肺癌本身的病理类型及血供,与是否定期体检也有关。对于肺内有多发病灶,统一以最大的病灶的肿瘤最大直径作为此次研究的数据,与单发的肺腺癌的最大直径进行分析,对于研究的结果可能存在一定的影响。

3.5 有研究^[16]表明 EGFR 基因的突变会刺激新生血管的生成,导致具有 EGFR 突变肺癌的 CT 密度值高于野生型组。本研究中纳入的部分患者未行胸部增强 CT,为保持数据的一致性,统一采用 CT 平扫的结果进行数据分析。收集到的肿瘤 CT 密度异质性较大,采用秩和检验,结果提示 CT 密度在 EGFR 有无突变的样本中的差异无统计学意义。分叶征是肿瘤组织生长过程中因各部分生长速度快慢不同或受到周围结构如气管、血管等阻拦所致。大多数的临床研究认为分叶征与 EGFR 的突变状态无相关性^[17]。本研究 EGFR 突变组与无突变组肿瘤分叶征的表达率差异无统计学意义。肿瘤在生长过程中因速度过快或血供不足易出现坏死形成空洞,多见于肺鳞癌,本研究收集到的肺腺癌病灶肿瘤中出现空洞的样本量较少,仅 10 例,结果没有说服力。毛刺的形成大多是因为肿瘤向周边正常组织浸润,有 EGFR 突变的肿瘤侵袭性强,国内几乎所有的临床研究均支持毛刺征与 EGFR 的突变状态具有相关性^[18],本研究肿瘤包块伴毛刺征的 EGFR 的突变率高于未见突变者,但国外研究^[19,20]结果与此不同,不排除人种的差异。胸腔内积液量较少时在 CT 影像中仅为肋膈角由锐利变钝,较多时可见气液平及液性的暗区。本研究中有胸腔积液组 EGFR 突变率

明显高于未见胸腔积液组。毛刺征、胸腔积液与 EGFR 基因状态均有相关性,但多因素分析中,毛刺征对 EGFR 突变具有预测价值,而胸腔积液的预测价值较小。本研究存在的不足:(1)本文仅对肺腺癌患者进行研究,未对其他肺癌病理类型进行分析,后续将扩大研究范围,对肺癌不同病理亚型患者进行分组研究。(2)本研究中多数患者术前未行胸部 CT 增强检查,未能对胸部 CT 增强的患者单独分组分析。(3)本研究将 EGFR 基因状态分为 EGFR 突变组与野生型组,后续将细化研究,对 EGFR 不同突变位点与 CT 影像学及患者的临床特征的关联性进行分析。

3.6 通过对肺腺癌有无 EGFR 突变的患者的一般临床特征、实验室结果及 CT 影像学特征的差异进行分析,得出以下结论:临床特征中女性、无吸烟史、CEA 升高组较男性、吸烟史、CEA 正常组 EGFR 突变率高($P < 0.05$),其中女性、CEA 升高对 EGFR 突变具有预测意义。CT 影像学中毛刺征及胸腔积液与 EGFR 突变具有相关性($P < 0.05$),其中毛刺征对 EGFR 突变具有预测价值。

参考文献

- 1 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thoracic Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- 2 Rekhtman N, Leigh NB, Somerfield MR. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline[J]. J Clinical Oncology, 2015, 11(2): 135-136.
- 3 Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) vs gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung[J]. European Res J, 2013, 15(2): 213-222.
- 4 Lee Y, Lee HJ, Kim YT, et al. Imaging Characteristics of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer on CT and FDG-PET: Relationship with Epidermal Growth Factor Receptor Protein Expression Status and Survival[J]. Korean J Radiol, 2013, 41(14): 375-383.
- 5 郑军,谢贵元,李姣,等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(14): 904-907.
- 6 Hsu KH, Chen KC, Yang TY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(6): 1066-1072.
- 7 Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, et al. Role of 18F-fluoro-

deoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(3): 319-326.

- 8 Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Eur Radiol, 2016, 26(1): 32-42.
- 9 Hsu JS, Huang MS, Chen CY, et al. Correlation Between EGFR Mutation Status and Computed Tomography Features in Patients With Advanced Pulmonary Adenocarcinoma[J]. J Thorac Imaging, 2014, 29(6): 357-363.
- 10 葛蒙晰,周鑫莉,詹琼,等. 伴脑转移的非小细胞肺癌 EGFR 突变率较高[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 387-391.
- 11 毕建平,魏学燕,张用,等. 肺腺癌 EGFR 突变与颅外转移相关性的研究[C]. 第九届中国肿瘤学术大会暨第十五届海峡两岸肿瘤学术大会论文集, 2016.
- 12 王芳,付莎,汤涛,等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变与临床病理特征的关系[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(10): 664-666.
- 13 Okamoto T, Nakamura T, Ikeda J, et al. Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. European J Cancer, 2005, 41(9): 1286-1290.
- 14 Sugano M, Shimizu K, Nakano T, et al. Correlation between computed tomography findings and epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations in patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. Oncology Reports, 2011, 26(5): 1205-1211.
- 15 Yano M, Sasaki H, Kobayashi Y, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation and computed tomographic findings in peripheral pulmonary adenocarcinoma. [J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(5): 413-416.
- 16 Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High Frequency of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations with Complex Patterns in Non-Small Cell Lung Cancers Related to Gefitinib Responsiveness in Taiwan[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8195-8203.
- 17 Glynn C, Zakowski MF, Ginsberg MS. Are There Imaging Characteristics Associated with Epidermal Growth Factor Receptor and KRAS Mutations in Patients with Adenocarcinoma of the Lung with Bronchioloalveolar Features[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(3): 344-348.
- 18 Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Patients with Lung Adenocarcinoma[J]. Radiology, 2016, 280(1): 271-280.
- 19 Hong SJ, Kim TJ, Choi YW, et al. Radiogenomic correlation in lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutations: Imaging features and histological subtypes[J]. Eur Radiol, 2016, 26(10): 3660-3668.
- 20 Hasegawa M, Sakai F, Ishikawa R, et al. CT features of epidermal growth factor receptor mutated adenocarcinoma of the lung: Comparison with non mutated adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(6): 819-826.