

论 著

周围型非小细胞肺癌CT特征与EGFR基因突变的相关性研究

1. 深圳市坪山区人民医院放射科
(广东 深圳 518118)2. 深圳市人民医院放射科
(广东 深圳 518003)李传俊¹ 罗 燕² 吴晓涛¹
梅东东² 徐坚民² 龚静山²

【摘要】目的 探讨周围型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的CT特征与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的相关性。**方法** 回顾性分析288例经手术证实周围型NSCLC的CT征象和临床资料,采用Logistic回归分析确定与EGFR基因突变相关的危险因素。**结果** 288例周围型NSCLC中,EGFR基因突变型148例(51.4%)。Logistic回归分析显示性别、肿瘤的质地和胸膜凹陷征为与NSCLC的EGFR基因突变相关的独立危险因素,OR值分别为2.875(95% CI, 1.455-5.682)、0.535(95% CI, 0.349-0.821)和2.597(95% CI, 1.236-5.455)。CT特征联合临床资料对NSCLC的EGFR基因突变预测的AUC为0.642。**结论** 性别、肿瘤的质地和胸膜凹陷征等临床和CT特征为与周围型NSCLC的EGFR基因表型相关的独立危险因素,CT特征结合临床资料对EGFR基因突变有一定的诊断价值

【关键词】 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; CT特征

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.08.015

通讯作者: 龚静山

Association between CT Features and Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Peripheral Non-small Cell Lung Cancer

LI Chuan-jun, LUO Yan, WU Xiao-tao, et al., Department of Radiology, Shenzhen Pingshan District People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To investigate the association between CT characteristics of peripheral non-small cell lung cancer (NSCLC) and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. **Methods** Clinical presentations and CT characteristics of 288 consecutive patients with pathological confirmed peripheral NSCLC were retrospectively reviewed. Logistic analysis was used to determine the association of clinical presentations and CT characteristics with EGFR gene mutation. **Results** In the 288 patients, there were 148 patients with EGFR mutations (51.4%). Logistic analysis identified that gender (Odds Ratio: 2.875 [95% CI, 1.455-5.682]), tumor's texture (Odds Ratio: 0.535 [95% CI, 0.349-0.821]) and pleural retraction (2.597 [95% CI, 1.236-5.455]) were risk factors for EGFR gene mutation. **Conclusion** Gender, tumor's texture and pleural retraction were association with EGFR gene mutation in peripheral NSCLC. Combination CT characteristics and clinical presentation were useful for identified EGFR genotype of peripheral NSCLC.

[Key words] Non-small Cell Lung Cancer; Epidermal Growth Factor Receptor; CT Characteristics

肺癌是成人最为常见的恶性肿瘤,根据美国2017年癌症统计报告,肺癌占男性癌症相关死亡的27%和女性癌症相关死亡25%,均为癌症相关死亡的首位^[1]。近年来,肺癌相关分子特征的研究取得突破性的进展,特别是阻断癌基因的信号通路以及控制癌细胞生长靶向治疗药物研发成功,如酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)吉非替尼(gefitinib)对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的肺癌有较高的反应(60%~80%),能达到较高的无进展生存率(progression-free survival rates, PFSR),较常规化疗相比,患者更易耐受,并大大改善肺癌患者的生存时间和生活质量^[2],而EGFR野生型的肺癌仅为10%~20%^[3],因此,明了肺癌的EGFR表型对治疗方案的选择十分重要。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的90%,而且90%的EGFR突变发生在肺腺癌中^[4],EGFR突变型是肺腺癌的主要亚型,约50%的非吸烟的NSCLC患者为EGFR突变型。虽然EGFR突变在女性、非吸烟和东亚裔患者中较为常见^[5-6],但还没有可靠的临床特征准确区分肺癌的EGFR表型,临床上主要依赖组织标本的基因检测明了肺癌的EGFR表型。基因检测不仅费用昂贵和费时,而且组织标本的获取是有创性的。当组织标本含肿瘤细胞数较少时,特别是对异质性较高的恶性肿瘤,容易出现假阴性,有时需要反复获取组织标本进行基因检测,在临床十分困难,甚至不可行。CT作为肺癌首选和应用最为广泛的影像学检查手段,以卓越的空间分辨力提供肺癌微结构信息,而这些微结构信息可能是肿瘤基因表型的反映。本研究通过比较周围型NSCLC的CT特征和EGFR基因表型的相关性,旨在利用应用广泛而且容易反复获得的CT特征在体反映NSCLC的基因表型,为临床精准医疗的开展提供决策支持。

1 材料与方法

1.1 一般资料 收集深圳市坪山区人民医院和深圳市人民医院2010年1月~2017年6月间经手术或活检证实周围型NSCLC患者临床资料和CT影像。入选标准：(1)术前CT图像能从PACS中完整读取；(2)CT检查与手术或活检间隔不超过3个月；(3)术前没有经过任何治疗；(4)已有EGFR基因检测结果或组织标本保存完好适合EGFR基因检测。288名连续病例满足入选标准进入本研究，其中男146例，女142例，年龄(59.97±12.34)岁。

1.2 CT扫描 CT扫描仪分别为Toshiba Aquilion16和Philips Brilliance 16。扫描参数为：探测器线宽，16×1.5mm或64×0.625mm；管电压，120~140kVp；管电流，200~240mA。重建5.0mm层厚5.0mm间隔和2.0mm层厚1.0mm间隔的两组图像。后者主要用于多平面重组。

1.3 图像分析 由两位多年放射诊断经验的医生在PACS上通过协商读片，评价以下周围型NSCLC的CT特征：(1)肿瘤部位，按肿瘤的主体分为右肺上叶、右肺中叶、右肺下叶、左肺上叶、左肺下叶；(2)肿瘤的最大直径；(3)肿瘤的质地，分纯磨玻璃、部分实性和完全实性；(4)分叶征；(5)毛刺征；(6)空泡征；(7)空气支气管征；(8)胸膜凹陷征；(9)胸膜增厚征；(10)坏死；

(11)钙化；(12)肿瘤周围卫星灶；(13)肿瘤周围肺气肿；(14)肿瘤周围纤维化；(15)肺门淋巴结肿大；(16)纵隔淋巴结肿大；(17)胸腔积液；(18)肺内转移等18个征象。

1.4 统计学处理 采用Logistic回归确定临床资料和CT特征中与EGFR基因突变相关的独立危险因素。采用ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评价CT特征联合临床资料在体预测NSCLC的EGFR基因突变的诊断效率。统计学软件采用SPSS 17.0, P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

288例周围型NSCLC患者中，EGFR基因突变型148例(51.4%)。Logistic回归分析显示性别、肿瘤的质地和胸膜凹陷征为与NSCLC的EGFR基因突变相关的独立危险因素(表1)。EGFR基因突变型在女性发生率为64.1%(91/142)高于男性的39.0%(57/146)。EGFR基因突变型的NSCLC中，纯磨玻璃、部分实性和完全实性分别为46.6%、33.1%和20.2%，野生型中分别为45%、25.7%和29.3%。胸膜凹陷在EGFR基因突变型的NSCLC中的检出率为68.9%高于野生型的61.4%。典型CT图像见图1~3。CT特征联合临床资料对NSCLC的EGFR基因突变的预测的AUC为0.642(图4)。

3 讨论

随着对EGFR基因突变的NSCLC采用的分子靶向药物吉非替尼选择性抑制EGFR下游通路治疗使患者的PFSR和生活质量得到显著提高^[7-9]，因此，临床对NSCLC的EGFR基因表型尤为关注，成为指导临床开展个性化治疗的重要生物学标记。由于基因检测依赖于组织标本，不仅费时和价格昂贵，而且组织标本的获得为有创性。此外，肺癌作为一种异质性较高的恶性肿瘤，组织标本(特别是活检获得的组织标本)有较高的取样误差。有时因获得的肿瘤细胞数量较少，存在较高的假阴性，而需要反复进行。对中晚期肺癌患者，反复手术或活检获取组织标本在临床几乎不可能，因此，临床迫切需要一种无创价廉、而且能反复容易获取的技术手段得到在体反映EGFR基因表型的生物学标记，为临床NSCLC的个性化治疗提供决策支持。

CT以其优良的密度和空间分辨力成为肺癌诊断与治疗过程中随访的首选影像学检查手段，特别是低剂量CT为早期肺癌筛查和早诊早治中起着重要作用，因此，CT在临床肺癌的诊治中得到普遍应用^[10-11]。由于肿瘤的基因异常通过各种信号通路的改变影响肿瘤的生长、代谢和转移等生物学行为，而这些生物学行为的改变可能反映在肿瘤微结构的改

表1 296例周围型NSCLC的临床和CT特征与EGFR基因突变的相关性的Logistic回归分析

		EGFR突变型(n=148)	EGFR野生型(n=140)	P值	Logistic回归分析
		例数(%)	例数(%)		OR值(95%CI)
性别	男	57	89	0.002	2.875(1.455-5.682)
	女	91	51		
肿瘤的质地	纯磨玻璃	69	63	0.004	0.535(0.349-0.821)
	部分实性	49	36		
	完全实性	30	41		
胸膜凹陷征		102	86	0.012	2.597(1.236-5.455)

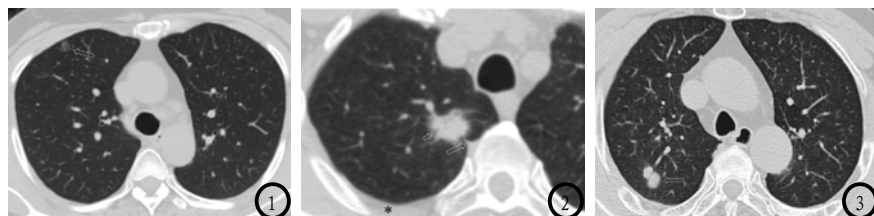


图1 32岁从不吸烟女性NSCLC患者。CT横断位图像显示右上肺前段磨玻璃结节(箭), EGFR基因为突变型。图2 56岁从不吸烟女性NSCLC患者。CT横断位图像显示右上肺上叶尖段实性结节(短箭)、胸膜凹陷(长箭)和少量胸腔积液(星), EGFR基因为突变型。图3 42岁吸烟男性NSCLC患者。CT横断位图像显示右上肺上叶后段实性结节(箭), EGFR基因为野生型。

ROC 曲线

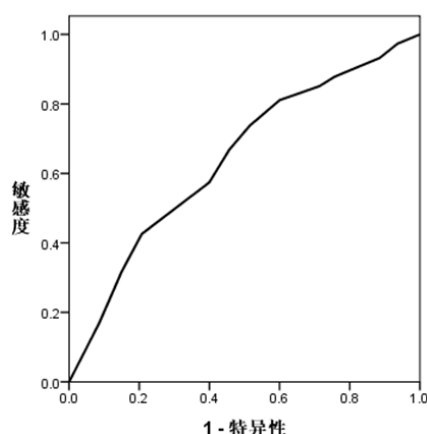


图4 CT特征联合临床资料对EGFR基因表型预测的诊断效能。

变。EGFR是一种细胞表面跨膜蛋白,属于酪氨酸激酶受体。EGFR基因突变通常发生在肺癌发生的早期,突变型EGFR受体或配体表达的增加导致EGFR的持续活化,受体下调机制的破坏或异常信号传导通路的激活等,出现肿瘤的血管生成增强、高侵袭性及容易发生转移。CT凭借其卓越的空间分辨力在肺部几乎可以获得和解剖图像媲美的高分辨图像,通过分析CT图像特征有望建立在体反映肺癌基因异常的联系。放射基因组学研究结果表明可以通过影像组学特征建立与治疗反应相关的基因表型联系,为临床以基因表型为基础的个性化治疗提供指导^[12-15]。Aoki等肺腺癌的研究表明,以磨玻璃为主的结节表现出EGFR突变,实性成分增加则提示p53失活^[16]。Rizzo等分析285例NSCLC的CT征象,发现支气管空气征、胸膜凹陷、小结节和周围缺乏纤维化与EGFR突变相关,胸

腔积液与ALK突变相关,而球形病灶和无肿瘤的肺叶出现小结节与KRAS基因突变相关^[17]。Lee等的一项研究表明,磨玻璃成分的比例在EGFR的21号外显子突变类型中高于其他外显子的突变的肺癌^[18]。这些研究结果都表明,CT能够检出EGFR基因突变引起的肺癌的微结构改变,有望成为在体评价EGFR基因表型的生物学标记。本研究通过比较周围型NSCLC的CT特征和EGFR基因突变的相关性,结果表明,性别、肿瘤的质地和胸膜凹陷征为EGFR基因突变的独立危险因素。CT征象结合临床资料对NSCLC的EGFR基因表型的预测有一定的诊断价值(AUC=0.642)。研究结果与文献报道相似。

由于EGFR基因突变在不同的人种肺癌中存在差异,因此,在不同地区进行相关研究对本区域肺癌的治疗有一定的指导意义。本研究收集深圳两家医院的资料获得的结果与国外文献大致相同,但在不同的CT征象间也存在一定的差异。本研究发现CT征象中胸膜凹陷和肿瘤的质地与EGFR基因突变具有相关性。Rizzo等研究结果表明支气管空气征、胸膜凹陷、小结节和周围缺乏纤维化与EGFR突变相关, Lee等的研究表明磨玻璃成分的比例在EGFR突变相关^[17-18]。这些差异可能与不同的人种有关,也可能是回顾性分析病例选择偏倚造成。文献报道,吸烟是与NSCLC的EGFR基因表

型相关的危险因素^[4-5],但吸烟状况未能进入本研究的Logistic回归模型,推测可能与在我国女性吸烟较少,吸烟与性别之间存在相互影响有关。本组资料142例患者女性中吸烟仅3例(2.1%),而146例男性患者中吸烟有79例(54.1%),两者差异有显著统计学意义($\chi^2=96.567, P<0.001$)。

本研究系回顾性研究,存在扫描方案不统一和大部分患者未进行增强扫描的缺陷,因此,未对肿瘤的强化程度进行分析。此外,由于近年来,随着低剂量CT肺癌筛查在临床和体检服务中的广泛应用,目前检出的病灶以纯磨玻璃或部分实性结节为主,也是临床上增强扫描开展的较少和强化程度评价困难的原因。医学影像能够提供疾病丰富的数字特征,大量特征超出肉眼观察能力。通过计算机高通量提取这些特征,借助于机器学习分析这些特征可以帮助医生进行图像分割和病灶检出和分类,即影像组学。由于影像组学研究需要借助于相关的软件和专业背景的工程技术人员和数学科学家的参与,目前在临床尚未广泛应用。本研究未能对NSCLC的影像组学特征进行提取,也是缺陷之一。由于影像组学算法目前尚没有统一标准,因此,研究结论也不一,而且缺乏可重复性。

综上所述,本研究比较18个CT特征和临床资料与周围型NSCLC的EGFR基因突变的相关性,其中性别、肿瘤的质地和胸膜凹陷征CT特征为与EGFR基因表型相关的独立危险因素,CT特征结合临床资料对EGFR基因突变有一定的诊断价值。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina-Vila M, et al. Pharmacogenetics of EGFR in lung cancer: perspectives and clinical applications [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(7): 789-802.
- [3] Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutation treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 839-844.
- [4] Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A, et al. EGFR targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(3): 320-330.
- [5] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-500.
- [6] Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8919-8923.
- [7] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2129-2139.
- [8] Dacic S (2013) Molecular genetic testing for lung adenocarcinomas: a practical approach to clinically relevant mutations and translocations [J]. *J Clin Pathol*, 66(10): 870-874.
- [9] Dacic S, Shuai Y, Yousem S, et al. (2010) Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(2): 159-168.
- [10] Lee HJ, Kim YT, Kang CH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: relationship with CT characteristics and histologic subtypes [J]. *Radiology*, 2013, 268(1): 254-264.
- [11] Choi CM, Kim MY, Lee JC, Kim HJ. Advanced lung adenocarcinoma harboring a mutation of the epidermal growth factor receptor: CT findings after tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Radiology*, 2014, 270(2): 574-582.
- [12] Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 70(2): 232-241.
- [13] Ozkan E, West A, Dedelow JA, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of epidermal growth factor receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205: 1016-1025.
- [14] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer [J]. *Radiology*, 2016, 281(3): 947-957.
- [15] Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5): 441-448.
- [16] Aoki T, Hanamiya M, Uramoto H, et al. Adenocarcinomas with predominant ground-glass opacity: correlation of morphology and molecular biomarkers [J]. *Radiology*, 2012, 264(2): 590-596.
- [17] 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.
- [18] Lee HJ, Kim YT, Kang CH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: relationship with CT characteristics and histologic subtypes [J]. *Radiology*, 2013, 268(1): 254-264.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-03-21