

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.016

肺炎型肺腺癌患者 EGFR 基因突变和 ALK 基因重排情况的临床分析

香松林¹,徐瑜²,潘丹³,李瑾²,姚伟^{2△}(1. 贵州省贵阳市第一人民医院呼吸内科 550002;2. 第三军医大学新桥医院呼吸内科,重庆 400037;
3. 四川省岳池县中医院内一科 638300)

[摘要] **目的** 探讨肺炎型肺腺癌患者 EGFR 基因突变、ALK 基因重排的特点及其临床意义。**方法** 选取 2016 年 1—8 月第三军医大学新桥医院病理组织学确诊为肺腺癌患者 154 例为研究对象,根据影像学表现分为肺炎型(30 例)、非肺炎型(124 例)。154 例患者均进行 EGFR 基因检测,其中 87 例患者同时进行 ALK 基因重排检测。比较肺炎型与非肺炎型肺腺癌患者 EGFR 基因突变率、ALK 基因重排率及临床特征的关系。**结果** 肺炎型组患者 EGFR 基因突变率为 20.0%(6/30),非肺炎型组为 47.6%(59/124),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、吸烟史、性别、肿瘤家族史、ALK 基因重排、TNM 分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。总体 EGFR 基因突变率为 42.2%(65/154),吸烟史、性别与 EGFR 基因突变有关,年龄、肿瘤家族史与 EGFR 基因突变无明显相关性。总体 ALK 基因重排率为 11.5%,吸烟史、肿瘤家族史、性别、年龄与 ALK 基因重排无明显相关性。87 例同时行 EGFR 及 ALK 基因检测的患者,未发现 EGFR 基因突变、ALK 基因重排共存的情况。**结论** 影像学表现为肺炎型的肺腺癌患者,应同时行 EGFR 基因突变和 ALK 基因重排检测,以便为晚期肿瘤患者制定全面的全程管理方案。

[关键词] 肺腺癌;EGFR 基因突变;ALK 基因重排;放射摄影术,胸部;肺炎型肺癌**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)28-3935-03

Clinical analysis on EGFR gene mutation and ALK gene rearrangement in patients with pneumonia-type lung adenocarcinoma

Xiang Songlin¹, Xu Yu², Pan Dan³, Li Jing², Yao Wei^{2△}

(1. Department of Respiration, Guiyang Municipal First People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Department of Respiration, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 3. First Department of Internal Medicine, Yuechi County Hospital of Chinese Traditional Medicine, Guangan, Sichuan 638300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics and clinical significance of epidermal growth factor receptor(EGFR) gene mutation and anaplastic lymphoma kinase(ALK) gene rearrangement in the patients with pneumonia-type lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 154 cases of lung adenocarcinoma definitely diagnosed by histopathology in Xinqiao Hospital from January to August 2016 served as the research subjects and divided into pneumonia-type lung carcinoma(PTLC, 30 cases) and non-pneumonia-type lung carcinoma(non-PTLC, 124 cases) according to the imaging manifestations. The EGFR gene detection was performed in 154 cases, among them 87 cases simultaneously conducted the ALK gene rearrangement detection. The EGFR mutation rate and ALK gene rearrangement rate were compared between PTLC and non-PTLC, and their clinical characteristics differences were investigated. **Results** The mutation rate of EGFR, which PTLC occurred less frequently than non-PTLC in lung adenocarcinoma (20.0% vs. 47.6%, $P<0.05$). The age, smoking history, sex, tumor family history, ALK gene rearrangement and TNM stage had no statistical differences between the two groups($P>0.05$). The total mutation rate of EGFR gene was 42.2%(65/154). The smoking history and sex were related with the EGFR gene mutation, while the age and tumor family history had no obvious relation with EGFR gene mutation. The total ALK gene rearrangement rate was 11.5%. The smoking history, tumor family history, sex and age had no obvious relation with the ALK gene rearrangement. Among 87 cases of EGFR and ALK simultaneous gene detection, the co-existence of EGFR gene mutation and ALK rearrangement was not found. **Conclusion** Imaging findings of patients with PTLC, it should be conducted to detection that EGFR gene mutation and ALK gene rearrangement, in order to formulate comprehensive management scheme in the patients with advanced tumor.

[Key words] lung adenocarcinoma; EGFR mutation; ALK gene rearrangement; radiography, thoracic; pneumonia-type lung carcinoma

根据 2015 年我国肿瘤登记年报报道,肺癌仍居我国肿瘤发病率、病死率首位。肺癌中以肺腺癌为最常见组织类型^[1]。肺腺癌的影像学表现多种多样,如肺炎型、弥漫型、结节型、肺块型等。其中肺炎型肺癌(pneumonic-type lung carcinoma,

PTLC)约占肺腺癌的 0.14%,有独特的临床影像特征及病理学特征^[2]。随着精准医学的发展,肺癌的治疗除原有放疗等方法外,还有基因靶向药物治疗。本文就影像学表现为 PTLC 的肺腺癌患者 EGFR 基因突变、ALK 基因重排的情况进行了

表 1 两组患者 EGFR 基因突变、ALK 基因重排及临床特征比较[n(%)]

组别	EGFR 基因		性别		肿瘤家族史		吸烟史		ALK 基因重排	
	突变型	野生型	男	女	有	无	有	无	阳性	阴性
肺炎型组	6(20.0)	24(80.0)	15(50.0)	15(50.0)	1(3.3)	29(96.7)	9(30.0)	21(70.0)	1(6.7)	14(93.3)
非肺炎型组	59(47.6)	65(52.4)	64(51.6)	60(48.4)	15(12.1)	109(87.9)	50(40.3)	74(59.7)	9(12.5)	63(87.5)
F	7.533		0.025		1.162		1.089		0.040	
P	0.006		0.874		0.281		0.297		0.842	

回顾性观察研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集第三军医大学新桥医院 2016 年 1—8 月经病理确诊为肺腺癌患者 154 例,年龄 32~87 岁,平均(58±10.74)岁;男 79 例(51.3%),女 75 例(48.7%);不吸烟 95 例(61.7%),有肿瘤家族史 16 例(10.4%,其中 7 例为肺癌)。根据胸部 CT 特征,分为肺炎型组 30 例(19.5%),非肺炎型组 124 例(80.5%)。所有患者均行 EGFR 基因检测,其中 87 例同时行 ALK 基因重排。采用国际肿瘤研究协会(IASLC)对多发磨玻璃结节或弥漫性肺炎型肺癌的分期标准^[3],Ⅳ期 123 例,Ⅲ期 23 例,Ⅱ期 3 例,Ⅰ期 5 例。

1.2 方法

1.2.1 胸部 CT 患者取仰卧位,双上肢上举,采用 SOMA-TOM Definition Flash 或 Light Speed16 SYSNct99 螺旋 CT 扫描仪。将 30 例胸部 CT 表现为肺部实变、斑片或大片状模糊阴影,影像学上似“肺炎”样改变者,纳入肺炎型组;其余 124 例胸部 CT 表现为肺部单发或多发结节、肿块、空洞等影像学特点的纳入非肺炎型组。影像学分组由两名呼吸科临床医生共同判定,在分组过程中如遇到分歧则由高年资临床医生最终判定。

1.2.2 组织学检查方法 确诊标本通过以下方法获得:经皮肺穿刺或外科手术所得肺组织,胸腔镜下胸膜、胸水、电子支气管镜钳取物、淋巴结。所有标本使用甲醛固定,常规脱水、石蜡包埋,切片 HE 染色。

1.2.3 EGFR 基因突变检测 EGFR 检测的标本有血液、肺组织、胸膜、胸水、支气管镜钳取物、淋巴结。采用 ARMS 法检测 EGFR 基因第 18、19、20、21 外显子中 21 种热点突变情况。

1.2.4 ALK 基因重排检测 采用 Ventana 自动化染色-免疫组化法检测肿瘤组织内 ALK 融合基因,若 ALK-D5F3(+)提示检测标本为 ALK 融合基因阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料以率或构成比表示,采用 Pearson χ^2 检验;理论频数在 1~<5 时,采用连续校正 χ^2 检验;当多个样本构成比的比较时(2 行 C 列)采用双向无序 R * C 表资料的 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 肺炎型组患者平均年龄(58.93±11.17)岁,非肺炎型组患者平均年龄(58.28±10.67)岁,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者吸烟史、性别、肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺炎型组患者 EGFR 基因突变率为 20.0%(6/30),非肺炎型组为 47.6%(59/124),差异有统计学意义($P=0.006$)。两组患者 ALK 基因重排、TNM 分期情

况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 2 两组患者肿瘤 TNM 分期情况比较[n(%)]

组别	n	I 期	II 期	III 期	IV 期
肺炎型组	30	1(3.3)	1(3.3)	3(10.0)	25(83.4)
非肺炎型组	124	4(3.2)	2(1.6)	20(16.1)	98(79.1)
F	1.538				
P	0.697				

2.2 EGFR 基因突变型与野生型患者临床特征比较 总体 EGFR 基因突变率为 42.2%(65/154),吸烟史、性别与 EGFR 基因突变有关,年龄、肿瘤家族史与 EGFR 基因突变无明显相关性。见表 3。

表 3 肺腺癌患者临床特征与 EGFR 基因突变相关性分析[n(%)]

特征	n	EGFR 基因突变型	EGFR 基因野生型	F	P
吸烟史				5.367	0.021
无	95	47(49.5)	48(50.5)		
有	59	18(30.5)	41(69.5)		
肿瘤家族史				0.162	0.687
无	138	59(42.8)	79(57.2)		
有	16	6(37.5)	10(62.5)		
性别				5.747	0.017
男	79	26(32.9)	53(67.1)		
女	75	39(52.0)	36(48.0)		
年龄(岁)				1.229	0.268
>60	72	27(37.5)	45(62.5)		
≤60	82	38(46.3)	44(53.7)		

2.3 肺炎型及非肺炎型患者 EGFR 基因突变位点情况 EGFR 基因突变主要发生在 19、21 外显子,18、20 外显子突变偶发生在非肺炎型中。两组比较差异无统计学意义($P=0.528$)。见表 4。

2.4 ALK 基因重排阳性与阴性患者临床特征比较 肺炎型组 15 例,女 8 例,男 7 例,平均年龄(62.13±12.21)岁;非肺炎型组 72 例,女 37 例,男 35 例,平均年龄(57.19±10.33)岁。总体 ALK 基因重排率为 11.5%,吸烟史、肿瘤家族史、性别、年龄与 ALK 基因重排无明显相关性。见表 5。

2.5 同时行 EGFR 及 ALK 基因检测情况 87 例同时行 EGFR 及 ALK 基因检测的患者,未发现同一标本同时存在两种

基因突变;但 EGFR 未发生突变时,ALK 融合基因的检出率可达 17.2%。见表 6。

表 4 肺炎型及非肺炎型肺腺癌患者 EGFR 基因突变位点情况[n(%)]

组别	n	19 外显子突变	21 外显子突变	18 外显子突变	20 外显子突变
肺炎型	6	5(83.3)	1(16.7)	0	0
非肺炎型	59	29(49.2)	25(42.4)	3(5.1)	2(3.3)
F			2.393		
P			0.528		

表 5 ALK 基因重排阳性与阴性患者临床特征比较[n(%)]

特征	n	阳性	阴性	F	P
吸烟史				1.898	0.168
无	57	9(17.5)	48(82.5)		
有	30	1(3.3)	29(96.7)		
肿瘤家族史				0.137	0.712
无	77	8(10.4)	69(89.6)		
有	10	2(20.0)	8(80.0)		
性别				2.451	0.117
男	42	2(4.8)	40(95.2)		
女	45	8(17.8)	37(82.2)		

表 6 同时行 EGFR 及 ALK 基因检测情况[n(%)]

项目	ALK 阳性	ALK 阴性
EGFR 突变型	0	29(100.0)
EGFR 野生型	10(17.2)	48(82.8)

3 讨 论

PTLC 是一种原发灶不明显,炎症性或实变型肺癌的影像学描述形式。影像学上病灶无分叶、毛刺、空泡征、胸膜凹陷征等典型肺癌征象。因肿瘤细胞沿肺泡壁生长并分泌黏液引起肺叶实变,支气管未受侵,故影像学上形成支气管充气征^[4]。此时电子支气管镜检查各支气管管腔通畅,未发现新生物。PTCL 病理类型多为腺癌,弥漫性肺炎型肺癌的常见病理类型为浸润性黏液腺癌,因主要沿支气管和肺泡匍匐样、鳞屑样浸润性生长,CT 表现可以从磨玻璃影(ground-glass opacity, GGO)到部分实变或完全实变,双肺多灶性、多形性广泛弥漫性改变^[5-6]。PTLC 易误诊、漏诊,确诊时多为晚期。

2010 年进行的由亚洲 7 国参与的 PIONEER 研究显示,我国肺腺癌患者 EGFR 突变率为 50.2%。虽然目前研究发现肺腺癌尚无特定的组织学-分子事件关联,而浸润性黏液型腺癌中存在少见 EGFR 突变,则为最强的组织学-分子事件关联^[7]。本研究肺腺癌患者总体 EGFR 基因突变率为 42.2%,其中肺炎型占 9.2%,明显低于非肺炎型,与上述研究一致。也有文献报道 PTLC 患者 EGFR 基因高表达^[8],但此研究对象并非只针对腺癌患者,且入组者均为 T₁₋₄N₁₋₂M₀ 期,并手术治疗。

同样为早期肺癌并行手术治疗,有文献报道 I 期肺腺癌患者,实变及部分实变病灶较纯磨玻璃结节更易出现 EGFR 突变^[9]。IA 期肺腺癌患者 EGFR 突变更易出现在少 GGO 病灶中,可根据 GGO 病灶的多少来预测组织学类型和基因突变情况^[10]。还有文献报道,晚期肺腺癌中 CT 表现肿瘤瘤体较大、形态不规则,EGFR 多为野生型^[11]。这些研究虽然不是针对肺炎型肺腺癌进行的,但肺炎型肺癌影像学可以从 GGO 到部分实变、完全实变,间接佐证肺炎型肺腺癌 EGFR 突变率低的情况。本研究未发现肺炎型肺腺癌患者影像学特征与肺腺癌其他临床特征存在相关性。发现女性、非吸烟人群 EGFR 基因阳性率高于男性(P=0.017)、吸烟人群(P=0.021),这与既往报道一致^[12]。

有文献报道,ALK 基因重排多发生在女性、年龄较小者,与吸烟史、病理类型无关^[13],与年龄、胸膜渗出相关^[14]。但也有文献报道,EML4-ALK 融合基因存在率倾向于腺癌、不吸烟或轻度吸烟、年轻患者^[15]。报道不一,但均认为 ALK 基因重排于年轻患者多见。本研究显示,ALK 基因重排率 11.5%,与既往报道 13%接近^[16],但未发现 ALK 基因重排与吸烟、年龄、性别、肿瘤家族史相关,需进一步扩大观察样本量,了解 ALK 基因重排的分布特点。

理论上,肿瘤家族史提示患者存在癌症易患基因、遗传基因等方面的问题。且 EGFR 基因突变率以亚裔为高,也提示与基因相关。但本研究未发现 EGFR 基因突变、ALK 基因重排与肿瘤家族史存在相关性。EGFR 基因突变、ALK 基因重排可能受遗传因素、肿瘤病理类型、年龄、性别、后天环境等多种因素影响,有待进一步研究。随着分子生物学及精准医疗的发展,肺癌分子靶向药物治疗因其高选择性,相对低的毒副作用,口服治疗方便等特点,已成为晚期肺癌患者的又一选择。而能否口服靶向药物治疗,取决于患者有无相关基因的突变。本研究发现,EGFR 野生型患者仍然存在 17.2% ALK 基因重排率,因此,对 EGFR 野生型患者更应该进行 ALK 基因重排的检测,以便为晚期肿瘤患者制定全面的全程管理方案。

参考文献

- [1] Nagano T, Ishii G, Nagai K, et al. Structural and biological properties of a papillary component generating a micropapillary component in lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer, 2009, 67(3): 282-289.
- [2] Duruisseau M, Antoine M, Rabbe NA, et al. The impact of intracytoplasmic mucin in lung adenocarcinoma with pneumonic radiological presentation [J]. Lung Cancer, 2014, 83(3): 334-340.
- [3] Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PJ, et al. Scientific advances in lung cancer 2015 [J]. J Thor Oncol, 2016, 11(5): 613-638.
- [4] 王忠耀, 赵红梅, 俞同福. 肺炎型肺癌与大叶性肺炎 CT 影像对照分析 [J]. 江苏医药, 2015, 41(14): 1700-1701.
- [5] Austin JH, Garg K, Aberle D, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung [J]. Radiology, 2013, 226(2): 62-71.
- [6] Jung JI, Kim H, Park SH, et al. CT differentiation of pneumonic-type bronchioloalveolar cell (下转第 3940 页)

说明右美托咪定可以有效地抑制拔管期的应激反应,维持循环的稳定,这与 Lee 等^[11]研究中于手术结束前 10 min 单次静脉注射 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定可以抑制咳嗽及拔管反应的结论一致。单次静脉注射右美托咪定虽有一定抗交感的作用,但可以在拔管期间提供稳定的血流动力学。

综上所述,手术结束前 30 min 予右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉泵注,可有效降低经皮肾镜钬激光碎石取石术患者全身麻醉拔管期躁动的发生率及严重程度,是一种安全有效的临床麻醉方法,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Kim HJ, Kim DK, Kim HY, et al. Risk factors of emergence agitation in adults undergoing general anesthesia for nasal surgery[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8(1): 46-51.
- [2] Messieha Z. Prevention of sevoflurane delirium and agitation with propofol[J]. *Anesth Prog*, 2013, 60(2): 67-71.
- [3] 李勇晋,赵辉,姚新宇. 综合保温措施对经皮肾镜碎石取石术患者的影响[J]. *河北医药*, 2014, 36(18): 2856-2857.
- [4] 曾琼,朱美华,梅凤没,等. 右美托咪定预防神经外科全麻术后躁动的临床观察[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(9): 885-887.
- [5] Akbulut F, Kucuktopcu O, Kandemir E, et al. Efficacy and

safety of mini percutaneous nephrolithotomy in obese patients[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1148.

- [6] 肖静. 全麻后男性患者留置尿管诱发躁动的研究进展[J]. *现代医学*, 2012, 40(1): 125-127.
- [7] 刘伟. 不同温度冲洗液对经皮肾镜碎石取石术患者心率的影响研究[J]. *河北医药*, 2013, 35(10): 1593-1594.
- [8] Yu D, Chai W, Sun X, et al. Emergence agitation in adults: risk factors in 2 000 patients[J]. *Can J Anaesth*, 2010, 57(9): 843-848.
- [9] Kim SY, Kim JM, Lee JH, et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(2): 222-228.
- [10] Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(12): 1917-1927.
- [11] Lee JS, Choi SH, Kang YR. Efficacy of a single dose of dexmedetomidine for cough suppression during anesthetic emergence: a randomized controlled trial[J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62(4): 392-398.

(收稿日期: 2017-05-06 修回日期: 2017-07-22)

(上接第 3937 页)

- carcinoma and infectious pneumonia[J]. *Br J Radiol*, 2001, 74(882): 490-494.
- [7] 杨欣,林冬梅. 2015 版 WHO 肺癌组织学分类变化及其临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6): 332-336.
- [8] Liu J, Shen J, Yang C, et al. High incidence of EGFR mutations in pneumonic-type non-small cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2015, 94(8): 1-5.
- [9] 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.
- [10] Wang TT, Zhang T, Han XX, et al. Impact of the international association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society classification of stage IA adenocarcinoma of the lung: correlation between computed tomography images and EGFR and KRAS gene mutations[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2095-2103.
- [11] Hsu JS, Huang MS, Chen CY, et al. Correlation between EGFR mutation status and computed tomography features in patients with advanced pulmonary adenocarcino-

ma[J]. *J Thorac Imaging*, 2014, 29(6): 357-363.

- [12] Rosell R, Matsuoka M, Sutani A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(3): 651-655.
- [13] 潘丽霞,李娜,高文京,等. 浙江省非小细胞肺癌患者 EGFR 基因与 EML4-ALK 融合基因的检测及其临床特征[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(7): 830-834.
- [14] 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.
- [15] 高杰,韦立新. 非小细胞肺癌与 EML4-ALK 融合基因的关系及其检测方法[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(9): 40-44, 52.
- [16] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4247-4253.

(收稿日期: 2017-05-09 修回日期: 2017-06-20)