

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.005

肺腺癌患者 EGFR、ALK 基因突变与预后的关系*

顾 文,赵晓春,杨丽华,刘 芳,李玲玉,肖 凤,高绍满

上海市东方医院吉安医院病理科,江西吉安 343000

摘 要:**目的** 分析肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因突变与预后的关系。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于该院实施手术切除肺腺癌的 200 例患者,随访至 2022 年 12 月,其中失访 94 例。收集患者临床资料,根据患者 2 年内肺腺癌复发、转移情况将其分为预后良好组(80 例,肺腺癌未复发转移)与预后不良组(26 例,肺腺癌复发转移),检测所有患者 EGFR、ALK 基因,比较两组肺腺癌患者基线资料以及 EGFR、ALK 基因突变情况,应用 COX 回归分析患者预后的影响因素,比较不同 EGFR、ALK 基因突变情况患者无瘤生存率。**结果** 两组年龄构成、吸烟情况、病理类型、病理分期、EGFR 及 ALK 基因突变情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而性别、术式比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。COX 回归分析显示,肺腺癌患者年龄、吸烟情况、病理类型、病理分期、EGFR、ALK 基因突变为预后的影响因素($P<0.05$)。EGFR 基因突变阳性患者无瘤生存率显著高于阴性患者($P<0.05$)。ALK 基因突变阳性患者无瘤生存率显著高于阴性患者($P<0.05$)。**结论** 肺腺癌患者预后情况与患者年龄、吸烟情况、病理类型、病理分期、EGFR 及 ALK 基因突变情况密切相关,对肺腺癌患者实施靶向治疗有利于改善预后。

关键词:肺腺癌; 表皮生长因子受体基因; 间变性淋巴瘤激酶基因

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)19-2803-04

Relationship between EGFR and ALK gene mutations with prognosis in patients with lung adenocarcinoma*

GU Wen, ZHAO Xiaochun, YANG Lihua, LIU Fang, LI Lingyu, XIAO Feng, GAO Shaoman

Department of Pathology, Ji'an Hospital of Shanghai East Hospital, Ji'an, Jiangxi 343000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene mutations with the prognosis in the patients with lung adenocarcinoma. **Methods** A retrospective analysis was performed on 200 patients with lung adenocarcinoma implementing surgical resection in this hospital from January 2017 to December 2020 and the patients were followed up until December 2022. Among them, 94 cases lost to follow-up. The clinical data of the patients were collected. According to the recurrence and metastasis situation of lung adenocarcinoma within 2 years, the patients were divided into the good prognosis group (80 cases, no recurrence and metastasis of lung adenocarcinoma) and poor prognosis group (26 cases, recurrence and metastasis of lung adenocarcinoma). The EGFR and ALK gene of all patients was detected. The general data and gene mutations of EGFR and ALK were compared between the two groups. The COX regression was used to analyze the influencing factors of prognosis of the patients, and the tumor-free survival rates were compared among the patients with different EGFR and ALK gene mutations. **Results** There were statistically significant differences in the proportion of age, smoking status, pathological type, pathological stage, EGFR and ALK gene mutation between the two groups ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in the gender and surgical methods ($P>0.05$). The COX regression analysis showed that the age, smoking status, pathological type, pathological stage, EGFR and ALK gene mutation of the patients with lung adenocarcinoma were influence factors for prognosis ($P<0.05$). The tumor-free survival rate of the patients with EGFR gene mutation positive was significantly higher than that of the patients with EGFR gene mutation negative ($P<0.05$). The tumor-free survival rate of the patients with ALK gene mutation positive was significantly higher than that of the patients with ALK gene mutation negative ($P<0.05$). **Conclusion** The prognosis of the patients with lung adenocarcinoma is closely related to their age, smoking status, pathological type, pathological stage, EGFR and ALK gene mutation. Implementing the targeted therapy in the patients with lung adenocarcinoma is beneficial to improve the prognosis.

* 基金项目:江西省吉安市指导性科技计划项目(20222-026870)。

作者简介:顾文,男,主治医师,主要从事肿瘤病理学相关研究。

Key words: lung adenocarcinoma; epidermal growth factor receptor gene; anaplastic lymphoma kinase gene

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,其中肺腺癌是其重要的组织亚型之一,发病率及病死率均处于较高水平,然而病因目前尚未完全明确,多认为与大气污染、遗传因素、吸烟等密切相关^[1]。目前临床以手术、化疗、放疗、靶向治疗等治疗方式为主,但手术及放化疗为非特异性治疗,在取得一定效果的同时导致较多不良反应,且对于部分肺腺癌患者,放化疗存在平台期,疗效难以进一步提升,导致患者生存期无法继续延长。随着对肺腺癌发生机制研究不断深入,靶向治疗在肺腺癌治疗中取得显著进展。表皮生长因子受体(EGFR)具有酪氨酸激酶活性,可与表皮生长因子(EGF)结合,启动细胞核内有关基因,促进细胞分裂增殖,EGFR 基因突变在腺癌、亚裔、女性、非吸烟者中多见,常见突变点位包含 18~21 号外显子。目前表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗已成为临床治疗肺癌的重要方法^[2-3]。间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因是肺腺癌重要的基因,有学者发现,2%~5%的非小细胞肺癌患者都存在 ALK 基因突变,针对 ALK 基因突变的靶向小分子抑制剂研究受到高度重视^[4-5]。有研究分析了 EGFR、ALK 基因突变情况与肺腺癌患者病理特征的相关性,以及 EGFR、ALK 基因突变高风险人群^[6]。本研究分析了 EGFR、ALK 基因突变与肺腺癌患者预后的相关性,以期为临床靶向治疗方案制订提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于本院实施手术切除肺腺癌的 200 例患者,随访至 2022 年 12 月,其中失访 94 例。纳入标准:(1)符合肺腺癌相关诊断标准^[7]; (2)未进行过化疗且保存有完整石蜡包埋肿瘤标本; (3)均接受靶向治疗。排除标准:(1)不符合手术条件者^[8]; (2)术前出现肿瘤远处转移者; (3)言语沟通障碍者。收集患者临床资料,根据患者 2 年内肺腺癌复发转移情况将其分为预后良好组(80 例,肺腺癌未复发转移)与预后不良组(26 例,肺腺癌复发转移)。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 (1)标本获取:通过手术切除获取原发肿瘤组织标本,石蜡包埋标本进行病理切片并标记肿瘤组织区域,经二甲苯脱蜡、无水乙醇清洗后,严格遵循石蜡组织 DNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)说明书进行 DNA 提取。(2)EGFR 基因突变采用 EGFR 基因突变试剂盒(厦门艾德生物医药科技有限公司)进行检测,ALK 基因突变采用 ALK 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技有限公司)进行检测。检测步骤严格遵循试剂盒说明书进行,应用实时荧光定量 PCR 基因扩增仪(BIO-RAD CFX-96)进行

分析,观察样本与对照孔是否存在突变信号,并观察突变信号位点 Ct 值,若无突变信号或 Ct 值≥29 则判定为基因突变阴性。(3)靶向治疗:对存在 EGFR 基因突变的患者实施 EGFR-TKIs 靶向治疗;存在 ALK 基因突变患者实施氨基吡啶类或二氨基嘧啶类 ALK 抑制剂治疗。患者预后、生存期、无瘤生存率等指标均在靶向治疗后比较。

1.3 观察指标 比较两组肺腺癌患者一般资料和 EGFR、ALK 基因突变情况;应用 COX 回归分析预后的影响因素;分别比较不同 EGFR、ALK 基因突变情况患者无瘤生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较行 χ^2 检验;预后影响因素分析采用 COX 回归模型,无瘤生存期以 Kaplan-Meier 曲线进行描述,组间无瘤生存率比较采用 Log-Rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组年龄构成、吸烟情况、病理类型、病理分期、EGFR 及 ALK 基因突变情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而性别、术式比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较[n(%)]				
临床特征	预后良好组 (n=80)	预后不良组 (n=26)	χ^2	P
年龄(岁)			10.111	0.001
>69	27(33.75)	18(69.23)		
≤69	53(66.25)	8(30.77)		
性别			0.674	0.412
男	35(43.75)	9(34.62)		
女	45(56.25)	17(65.38)		
吸烟			9.279	0.002
是	31(38.75)	19(73.08)		
否	49(61.25)	7(26.92)		
病理类型			11.316	0.045
腺泡型	39(48.75)	6(23.08)		
贴壁型	15(18.75)	5(19.23)		
乳头型	9(11.25)	6(23.08)		
微乳头型	2(2.50)	3(11.54)		
实体型	14(17.50)	4(15.38)		
黏液型	1(1.25)	2(7.69)		
病理分期			8.088	0.004
I 期	53(66.25)	9(34.62)		
II 期	27(33.75)	17(65.38)		
术式			0.553	0.758
全肺切除	6(7.50)	3(11.54)		
肺叶切除	29(36.25)	8(30.77)		
局部切除	45(56.25)	15(57.69)		

续表 1 两组患者一般资料比较[n(%)]				
临床特征	预后良好组 (n=80)	预后不良组 (n=26)	χ^2	P
EGFR 基因突变			12.624	0.001
阳性	56(70.00)	8(30.77)		
阴性	24(30.00)	18(69.23)		
ALK 基因突变			8.801	0.003
阳性	54(67.50)	9(34.62)		
阴性	26(32.50)	17(65.38)		

2.2 肺腺癌患者预后的影响因素分析 COX 回归分析显示,肺腺癌患者年龄、吸烟情况、病理类型、病理分期、EGFR 及 ALK 基因突变是预后的影响因素($P<0.05$)。见表 2、3。

2.3 不同 EGFR 基因突变情况患者生存情况比较 EGFR 基因突变阳性患者平均无瘤生存期为 23.386 (95%CI=22.949~23.823)个月,EGFR 基因突变阴性患者平均无瘤生存期为 21.853 (95%CI=20.973~22.732)个月。EGFR 基因突变阳性患者无瘤生存率显著高于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=9.806$, $P=0.002$)。见图 1。

2.4 不同 ALK 基因突变情况患者生存情况比较 ALK 基因突变阳性患者平均无瘤生存期为 23.362 (95%CI=22.930~23.793)个月,ALK 基因突变阴性患者平均无瘤生存期为 21.802 (95%CI=20.857~22.746)个月。ALK 基因突变阳性患者无瘤生存率显著高于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=9.370$, $P=0.002$)。见图 2。

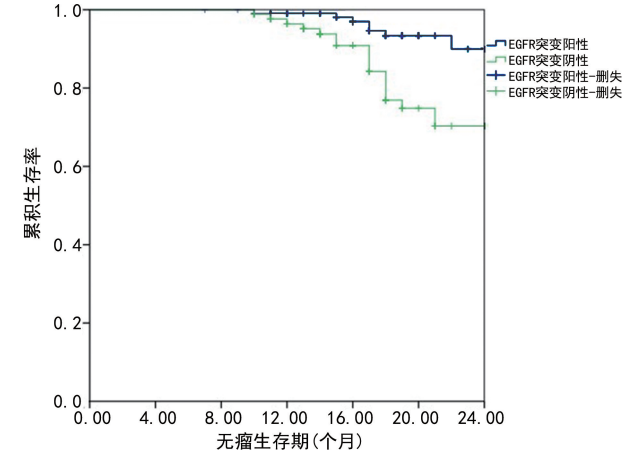


图 1 不同 EGFR 基因突变情况患者无瘤生存曲线

表 2 变量赋值

变量	变量说明	赋值情况
年龄	连续型变量	>69 岁=1, ≤ 69 =0
吸烟情况	分类变量	有=1,无=0
病理类型	分类变量	腺泡型=1,贴壁型=2,乳头型=3,微乳头型=4,实体型=5,黏液型=6
病理分期	分类变量	I 期=1,II 期=0
EGFR 基因突变	分类变量	有=1,无=0
ALK 基因突变	分类变量	有=1,无=0

表 3 肺腺癌患者预后的影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	1.654	0.438	14.260	<0.001	5.228	2.216~12.335
吸烟情况	1.610	0.526	9.369	0.002	5.003	1.784~14.027
病理类型	1.633	0.634	6.634	0.010	5.119	1.478~17.737
病理分期	1.712	0.505	11.493	0.001	5.540	2.059~14.907
EGFR 基因突变	1.784	0.497	12.884	<0.001	5.953	2.247~15.770
ALK 基因突变	1.669	0.671	6.186	0.012	5.306	1.424~19.769

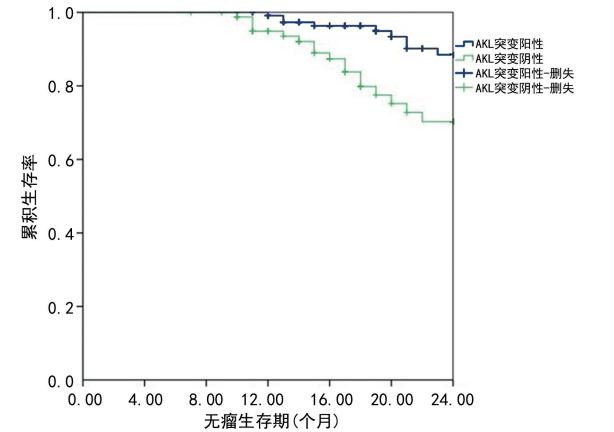


图 2 不同 ALK 基因突变情况患者无瘤生存曲线

3 讨 论

精准医学将基因研究引入临床癌症治疗中,通过精准检测、精准诊断提供更针对、更有效的精准治疗,减少患者痛苦。随着人们对肺癌的研究深入,肺癌的诊断已从组织病理检查深入至分子、基因水平,基因靶向治疗为临床治疗肺癌患者的重要方式,但其方案制订与肺癌患者基因密切相关,需了解患者靶向基因状态,方可制订针对性靶向治疗方案。其中 EGFR 属于跨膜糖蛋白,为上皮生长因子细胞增殖及信号传导的受体,且具备酪氨酸激酶活性^[9],当发生二聚作用后其激酶通路被激活,可通过自磷酸化引导下游磷酸化,导致转录信号、应激活化蛋白激酶信号通路等被激活并依次促发基因转录、激活与细胞分化、增殖有

关的通路,进而诱导细胞增殖^[10]。EGFR 基因突变为 EGFR-TKIs 敏感性突变,在亚裔女性、既往无/少量吸烟患者中突变率较高,且使用 EGFR-TKIs 治疗的敏感性也较高,治疗效果优于化疗^[11]。本研究结果发现:预后不良组与预后良好组患者 EGFR 基因突变率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且 COX 回归分析显示,肺腺癌患者 EGFR 基因突变为预后的影响因素($P<0.05$);EGFR 基因突变阳性患者生存率显著高于阴性患者,提示对 EGFR 基因突变肺腺癌患者实施靶向治疗可明显延长其生存期。原因在于,EGFR 基因突变阳性肺腺癌患者可针对性选择基因靶向治疗方案进行治疗,EGFR 基因突变大多为 21 号外显子突变、19 号外显子缺失,可刺激酪氨酸激酶结构域活化,为 EGFR-TKIs 疗效及预后的最佳预测因子。临床对 EGFR 基因突变阳性患者可实施基因靶向治疗,更精准、高效治疗癌症,并可通过定期观察 EGFR 基因状态评估靶向治疗效果、预测患者预后,有利于临床及时调整治疗方案,延长患者生存期^[12]。

ALK 基因是位于人类 2 号染色体 p23 上的基因片段,经基因倒位融合后,通过丝裂原活化蛋白激酶等途径导致肺腺癌发生。ALK 基因突变是非小细胞肺癌中最常见的活化和过表达机制,而 ALK 基因突变靶向治疗为 ALK 酪氨酸激酶抑制剂在 ALK 酪氨酸激酶区内进行竞争性结合,从而切断 ALK 下游信号传导通路,以达到理想治疗效果^[13]。本研究结果中,预后不良组与预后良好组 ALK 基因突变率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且 COX 回归分析显示,肺腺癌患者 ALK 基因突变为预后的影响因素($P<0.05$);ALK 基因突变阳性患者无瘤生存率显著高于阴性患者,提示 ALK 基因突变肺腺癌患者预后情况、生存期均优于未突变患者。究其原因,临床实施靶向治疗前,需对肺癌驱动基因类型予以检测,检出具体的驱动基因后,实施针对性靶向治疗,在检测出 ALK 基因突变后,临床治疗开始时即可进行靶向治疗,并通过检测基因突变状态,判断治疗效果。而 ALK 突变阴性患者,仍需使用放化疗、手术等治疗方案,不良反应较多且治疗效果存在平台期,需进一步寻找新的治疗靶点,可能导致临床部分患者错失肿瘤最佳控制时间,降低其生存率^[14-15]。

发生 EGFR、ALK 基因突变的肺腺癌患者可实施靶向治疗来提高疗效、延长生存期,但本研究纳入例数较少,ALK 基因突变率较低,且缺少分析 EGFR、ALK 基因突变点位与预后的相关性分析,临床可进一步扩大样本量,进行深入分析。

综上所述,EGFR、ALK 基因突变在肺腺癌患者

靶向治疗中均与预后有关,EGFR、ALK 基因突变阳性患者生存期均长于阴性患者。

参考文献

[1] 扶志敏,邝世晏,李炽光,等.郴州市居民不同病理类型肺癌危险因素分析[J].中国病案,2018,19(9):78-80.

[2] 梁鲁彪,周卧龙,程远大,等.湖南地区肺腺癌 EGFR 基因突变及突变位点的临床病理特点[J].现代肿瘤医学,2015,23(21):3084-3087.

[3] 葛磊,汪毅,高俊峰,等.NLR、PLR 与酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期肺腺癌患者预后的相关性分析[J].中国综合临床,2017,33(5):415-419.

[4] 谷瑞雪,邢影,蔡莉.ALK 抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国肿瘤,2019,28(2):126-131.

[5] 陈雅琳,李巍,汪天洋,等.间变性淋巴瘤激酶抑制剂的研究进展[J].化工进展,2016,35(12):3985-3990.

[6] 叶薇.非小细胞肺癌患者 EGFR、ALK 基因突变状态、病理特征与病情预后的相关性分析[J].医学理论与实践,2022,35(14):2419-2421.

[7] 姜格宁,陈昶,朱余明,等.上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J].中国肺癌杂志,2018,21(3):147-159.

[8] 李娜,赵珩,张杰,等.2 056 例手术切除肺腺癌的临床病理分析[J].中华胸心血管外科杂志,2014,30(12):715-718.

[9] 蔡祖勋,曹峰,钱如林,等.EML4-ALK 融合基因与 EGFR 基因突变在肺腺癌发生感染患者中的表达研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2679-2681.

[10] 潘诚,李志华,徐文正,等.肺腺癌中 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性及其在预后中的价值[J].安徽医科大学学报,2022,57(2):296-300.

[11] 张文霞,张一卓,王丽娟,等.147 例肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变与临床病理特征及预后的关系[J].肿瘤学杂志,2020,26(9):838-840.

[12] 高楚伊,聂俊,朱颖,等.EGFR 突变对云南省晚期肺腺癌疗效及预后影响的真实世界研究[J].实用肿瘤杂志,2021,36(1):37-42.

[13] 黄晖,李丽华,万敏娜,等.非小细胞肺癌化疗敏感性与 EML4-ALK、EGFR、KRAS、c-MET 基因状态的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(5):59-64.

[14] 杨媛媛,彭东阁,俞婷婷,等.ALK 重排晚期肺腺癌脑转移患者生存及预后因素分析[J].临床肺科杂志,2022,27(11):1740-1745.

[15] 刘月红,蒋军红.非小细胞肺癌患者 EGFR、ALK 基因突变及临床病理特征与预后的相关性研究[J].临床肺科杂志,2020,25(5):760-763.

(收稿日期:2023-03-30 修回日期:2023-05-11)