

肺磨玻璃结节的 MSCT 征象与 EGFR 基因突变的相关性

李玉春, 史河水, 王思然

【摘要】 目的:探讨肺磨玻璃结节(GGN)MSCT 征象与表皮生长因子受体(EGFR)基因的相关性。**方法:**回顾性分析 32 例 GGN 患者的 MSCT 资料和病理结果,所有病例均经手术病理证实为肺腺癌,并进行 EGFR 基因测定。病例分为两组:突变型组(25 例)和野生型组(7 例)。分析每个病例的 MSCT 征象,包括大小、形态、空泡征、空气支气管征、胸膜凹陷征、G/T 值(磨玻璃成分与 GGN 的最大径之比)、二维比例、三维比例等,研究上述征象在两组病例中是否存在差异。计数资料采用 Fisher 确切概率法,计量资料采用独立样本 t 检验。**结果:**32 例肺腺癌患者中,29 例为浸润性腺癌,3 例为原位腺癌。浸润性腺癌以附壁生长方式为主,占 55.2%。突变型组 25 例(78.1%),野生型组 7 例(21.9%),其中突变型组以 21 号染色体和 19 号染色体基因突变多见。突变型组中 G/T 值 $>50\%$ 的概率(80.0%)高于野生型组(42.9%),但差异无统计学意义($P=0.076$)。突变组的三维比例(1.34 ± 0.47)高于野生型组(0.98 ± 0.07),差异有统计学意义($P=0.001$)。**结论:**肺 GGN 的 EGFR 基因突变概率较高,当 GGN 的 G/T 值 $>50\%$,且三维比例大于 1 时,提示 GGN 发生 EGFR 基因突变的可能性大。

【关键词】 肺肿瘤;肺磨玻璃结节;表皮生长因子受体;染色体

【中图分类号】 R814.42;R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)07-0784-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.07.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlations of MSCT features and EGFR mutations of lung ground glass nodules LI Yu-chun, SHI He-shui, WANG Si-ran. Union Hospital Affiliated with Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Objective: The aim of this study was to explore correlations between MSCT features of lung ground glass nodules (GGNs) and the epidermal growth factor receptor (EGFR). **Methods:** MSCT features and pathological results of 32 case GGNs were retrospectively reviewed. All cases were confirmed as lung adenocarcinoma by surgery pathology and their EGFR mutations were determined. All cases were divided into two groups: the EGFR gene mutation group ($n=25$) and the wild group ($n=7$). MSCT features such as location, size, density, bronchiole sign, vacuole sign, convergence, G/T value (the ratio of the composition of ground glass to the maximum diameter), two or three dimensional proportion were analyzed. The above signs were compared in the two groups find if there was a difference. SPSS19.0 software was used for statistical analysis. Count data was analyzed by using Chi-squared test or Fisher's exact test; while measurement data by using independent sample test. **Results:** As for the 32 cases, 29 were invasive adenocarcinoma and 3 were adenocarcinoma in situ. The invasive adenocarcinoma were mostly of wall-attached growth pattern (55.2%). 25 lesions were found with mutation (78.1%), 7 cases of wild (21.9%). As for the cases of mutations, chromosome 21 and 19 were found more commonly mutated. The probability of G/T value of mutation group was 80.0%, higher than the that of wild group, but there was no statistically significant difference found ($P=0.076$). In addition, three dimensional proportion of the mutation group (1.34 ± 0.47) was higher than the that of wild group (0.98 ± 0.07). There was a statistically significant difference only in the noddle's three dimensional proportion ($P=0.001$). **Conclusion:** GGN's EGFR mutation probability is very high. When GGN's G/T value is greater than 50%, and the three dimensional is bigger than 1, its EGFR

作者单位: 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院(李玉春、史河水); 64000 四川,宜宾市第一人民医院(李玉春、王思然)

作者简介: 李玉春(1989—),男,四川雅安人,硕士研究生,住院医师,主要从事肺部结节影像诊断工作。

通讯作者: 史河水, E-mail: 13871089008@163.com

mutation probability is very high.

【Key words】 Lung neoplasms; Lung ground glass nodule; Epidermal growth factor receptor; Chromosome

表皮生长因子受体(EGFR)基因位于第 7 号染色体上,EGFR 是一种跨膜糖蛋白受体,是一种重要的信号传递蛋白,分为 EGFR 基因突变型和 EGFR 基因野生型^[1]。近年来 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗成为肺腺癌治疗的新策略,EGFR 基因突变型患者,通过分子靶向药物治疗后,比 EGFR 基因野生型有更好的疗效^[2-5]。因此,EGFR 基因有无突变是选择靶向治疗的前提。本文分析一组肺腺癌患者磨玻璃结节(GGN)的 MSCT 表现与 EGFR 基因突变的相关性。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 32 例 GGN 患者的 MSCT 资料和病理结果,所有病例均经手术病理证实为肺腺癌。患者纳入标准:①手术病理证实为肺腺癌;②术后有明确的 EGFR 基因测定结果;年龄 45~82 岁,平均年龄(59.00±8.46)岁。所有病变分为两组:突变型组(25 例)和野生型组(7 例)。

2. CT 检查方法

采用 Siemens Definition AS+ 128 层 MSCT。扫描参数:管电压 120 kV,管电流 100~200 mA,螺距 1.2。重建层厚 1 mm,层间距 0.5 mm,采用高分辨率算法进行图像重建,采用多平面重组(MPR)进行冠、矢状面重组。窗宽、窗位分别设定为:窗宽 1500 HU,窗位-500 HU。

3. 图像分析方法

按结节内是否含有实性组织成分,GGN 被分为单纯性磨玻璃结节(pGGN)和混合性磨玻璃结节(mGGN)^[6]。记录并分析每个病灶的大小、二维比例 A/B、三维比例 A/C、实性部分最大径、CT 值、结节类型(pGGN、mGGN)、形态、分叶征、毛刺征、空气支气管征、空泡征、周围情况等,其中病变大小为最大层面的长径和短径均值;A 为病变最大层面的长径,B 为垂直于长径的横径,C 为冠状面重组的上下径;病变 CT 值测量 ROI 大小 50 mm²,当病变小于 50 mm² 时以病变最大面积为准。参考 Sugano 等^[7]及 Lee 等^[8]文献,测量 G/T 值, $G/T = (D_{\text{tumor}} - D_{\text{solid}}) / D_{\text{tumor}}$, D_{tumor} 指整个肿瘤在横轴面上的最大径, D_{solid} 指同一层面实性部分的最大径,统计每一组中 $G/T > 50\%$ 例数。所有结果由两名经验丰富的放射诊断医师采取双盲法分别阅片,意见有分歧时经双方讨论后共同确定。

4. 病理及 EGFR 基因测定

采用 2011 国际肺腺癌多学科分类新标准(表 1)对所有病例进行分类。EGFR 基因的测定使用厦门艾德生物医药科技有限公司 EGFR 基因 29 种突变检测试剂盒,通过实时荧光定量 pCR(ARMS 法);EGFR 基因 18、19、20、21 号外显子 29 种突变。

5. 统计学方法

统计学软件为 SPSS 19.0 软件。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

32 例肺腺癌患者中,29 例为浸润性腺癌,3 例为原位腺癌,浸润性腺癌以附壁生长方式为主,占 55.2%。突变型组 25 例(78.1%),野生型组 7 例(21.9%),其中突变型组以 21 号染色体和 19 号染色体基因突变多见,分别占 40.6%和 34.4%,1 例为 20 号和 21 号染色体共同发生基因突变。21 号染色体全部为 L858R 检测位点发生突变,19 号染色体以 19-del 检测位点发生突变为主。

1. 两组病例的临床资料

两组病例的临床资料显示,吸烟史有统计学意义($P = 0.026$),突变组 25 例患者中仅 3 例有吸烟史;两组病例在年龄、性别和阳性症状(胸痛、咳嗽、咳痰、咯血和发热)方面差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 突变型组和野生型组的临床资料比较

基本资料	突变型组 (n=25)	野生型组 (n=7)	t 值	P 值
年龄(岁)	57.68±7.48	63.71±10.59	1.721	0.096
女性人数(%)	17(68.0)	3(42.9)	—	0.379
吸烟人数(%)	3(12.0)	4(57.1)	—	0.026
有症状人数(%)	11(44.0)	2(28.6)	—	0.671

2. 两组病例的 CT 表现

两组病例 CT 表现中的三维比例差异有统计学意义($P = 0.001$),而其它 CT 表现(大小、实性最大径、CT 值、形态、边缘、内部及周围特征)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2、图 1~4。

讨 论

Kobayashi 等^[9]认为 EGFR 基因突变是肺 GGN 由原位腺癌到微浸润性腺癌,再到浸润性腺癌的驱动因素,陆雯雯等^[10]研究发现 EGFR 基因突变在原位腺癌、微浸润性腺癌、浸润性腺癌中发生的概率分别为

表 2 突变型组和野生型组的 MSCT 征象

MSCT 征象	突变型组 (n=25)	野生型组 (n=7)	t 值	P 值
大小(mm)	16.80±5.74	13.43±6.32	-1.346	0.188
实性最大径(mm)	8.49±5.26	7.67±4.66	-0.942	0.712
CT 值(HU)	-258.16±194.60	-351.86±235.53	-1.077	0.290
二维比例	1.31±0.22	1.23±1.77	-0.220	0.380
三维比例	1.34±0.47	0.98±0.07	-1.771	0.001
结节类型(例)				
pGGN	3(12.0%)	1(14.3%)	—	1.000
形态(例)				
圆或类圆形	11(44.0%)	4(57.1%)	—	0.678
边缘(例)				
分叶征	15(60.0%)	3(42.9%)	—	0.669
毛刺征	3(15.0%)	1(14.3%)	—	1.000
内部特征(例)				
空泡征	9(36.0%)	4(57.1%)	—	0.402
空气支气管征	10(40.0%)	4(57.1%)	—	0.669
周围情况(例)				
胸膜凹陷征	12(48.0%)	4(57.1%)	—	1.000
血管集束征	7(28.0%)	2(40.0%)	—	1.000
G/T>50%(例)	20(80.0%)	3(42.9%)	—	0.076

7.3%、2.5%和 90.2%，肺恶性 GGN 发生 EGFR 基因突变的概率为 51.9%。本组病例表现为 GGN 的肺腺癌发生 EGFR 突变的概率为 78.1%，高于上述研究结果，可能与本组所纳入病例以浸润性腺癌为主有关。

有研究表明，mGGN 的发生与 EGFR 特异性外显子 21 号和 19 号基因突变有关^[7]。陆雯雯等^[10]报道 21 号和 19 号外显子突变率分别为 58.5%和 39.0%。本研究中，21 号和 19 号外显子突变率分别为 40.6%和 34.4%，21 号外显子全部为 L858R 检测位点发生突变，19 号外显子以 19-del 检测位点发生突变为主。本研究还发现 1 例患者为 20 号和 21 号外显子共同发生基因突变，表明肺腺癌 EGFR 基因可以有两个外显子同时发生突变。

1. GGN 的临床资料与 EGFR 基因的相关性分析

Hsu 等^[11]研究发现，EGFR 基因突变主要以非吸烟的女性患者为主，本研究中，虽然性别在两组之间差异无统计学意义，但是突变型组为女性的概率(68.0%)高于野生型组(42.9%)，在一定程度上表明

女性发生 EGFR 基因突变的概率更高，这可能与女性容易患腺癌有关。吸烟史在两组病例之间差异有统计学意义($P=0.026$)，突变型组患者吸烟的概率(12.0%)反而低于野生型组(57.1%)，可见非吸烟患者发生 EGFR 基因突变的概率高于吸烟患者。两组病例在临床症状方面没有明显的差异，大于 50%的病例为体检时无意中发现，大多数肺恶性 GGN 在早期并无任何临床症状，可见肺部 MSCT 体检对于肺腺癌的早期筛查具有重要意义(表 1)。

2. GGN 的 MSCT 征象与 EGFR 基因的相关性分析

目前，关于肺 GGN 的 MSCT 征象与 EGFR 基因突变的相关性存在较大争议。梁静等^[12]认为肿瘤最大径<1.85 cm 时易发生 EGFR 基因突变。陆雯雯等^[10]以 pGGN 及实性成分小于 5 mm 的 mGGN 为研究对象时发现，当 GGN 的大小超过 10.45 mm，体积超过 540.6 mm³ 时，预示着 GGN 发生 EGFR 基因突变的可能性大。而俞哲燕等^[13]等研究表明，肿瘤大小与 EGFR 基因突变无相关性。本组病例突变型组和野生型组在 GGN 的大小方面差异无统计学意义($P>0.05$)。部分学者认为 EGFR 基因突变型组和野生型组在病灶的形态、空泡征、空气支气管征、胸膜凹陷征等方面无显著差异^[14-15]。而 Rizzo 等^[16]研究显示，空气支气管征、胸膜凹陷征在 EGFR 基因突变型组和野生型组间差异有统计学意义($P<0.05$)。Hsu 等^[17]研究发现，空气支气管征更容易出现在 EGFR 基因 19 号外显子突变的病例中。俞哲燕等^[13]研究显示，伴有空洞或空泡征的肺腺癌患者容易出现 EGFR 基因突变。周航等^[18]通过能谱 CT 增强扫描发现，肺腺癌中 EGFR 基因突变组的碘含量较高。本组病例突变型组和野生型组在 GGN 的大小、形态、空泡征、空气支气管征、胸膜凹陷征等方面无显著差异(表 1)，这与 Lee

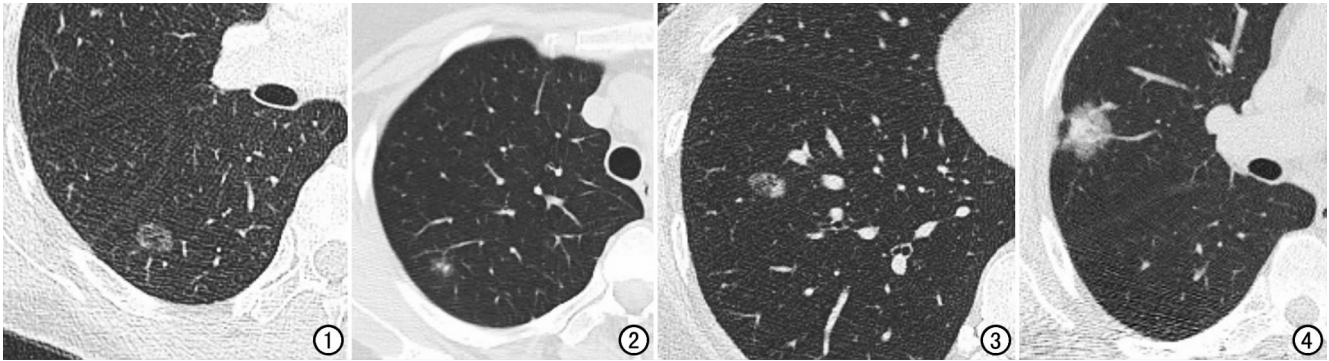


图 1 女，47 岁，浸润性腺癌，EGFR 基因野生型，mGGN，中央可见空泡征。图 2 女，52 岁，微浸润性腺癌，EGFR 基因 21 号外显子 L858R 和 20 号外显子 T790M 位点同时发生突变。图 3 女，49 岁，浸润性腺癌，EGFR 基因 9 号外显子 19_del 位点发生突变；mGGN，中央可见空泡征。图 4 男，58 岁，浸润性腺癌，EGFR 基因 21 号外显子 L858R 检测位点发生突变；mGGN，可见胸膜凹陷征。

及 Hong 等^[14-15]的研究结果相一致。

多项研究^[7,15]表明,肺腺癌中的磨玻璃成分与 EGFR 基因有重要相关性。Sugano 等^[11]对肺腺癌 EGFR 基因突变率的研究中发现,含磨玻璃成分组的突变率高于无磨玻璃成分组($P=0.07$),而且 G/T(磨玻璃与肿瘤直径比) $\geq 50\%$ 组突变率高于 G/T $<50\%$ 组,但差异无统计学意义($P=0.22$)。本组病例中,突变型组 G/T $>50\%$ 的概率为 80.0%,高于野生型组的 42.9%,但差异无统计学意义($P=0.076$)。

本研究还发现,GGN 的形态与 EGFR 基因突变有一定相关性。突变组的三维比例(1.34 ± 0.47)大于野生型组(0.98 ± 0.07),差异有统计学意义($P=0.001$),野生型组的三维比例更接近于 1,突变型组的二维比例也大于野生型组,说明突变型组上下径往往大于横轴面的长径,而野生型组在形态上更接近于球形。

综上所述,肺恶性 GGN 有较高的 EGFR 突变率,达 78.1%。肺 GGN 的大小、形态、空泡征、空气支气管征、胸膜凹陷征等征象在 EGFR 基因突变型组和野生型组之间并无显著差异。当 GGN 的 G/T 值 $>50\%$,即磨玻璃成分最大径占肿瘤最大径超过一半时,发生 EGFR 基因突变的概率更高,且发生 EGFR 基因突变的 GGN 三维比例往往大于 1。

参考文献:

- [1] 李莎,张丽娟,胡海旭,等.表皮生长因子受体基因突变检测方法概述[J].中华病理学杂志,2013,42(7):495-497.
- [2] 王明东,赵学维.表皮生长因子受体(EGFR)基因与肺恶性局灶性磨玻璃病变的关系[J].中国胸心血管外科杂志,2017,9(24):711-715.
- [3] Choi CM, Kim MY, Lee JC, et al. 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.
- [4] Sabri A, Batool M, Xu Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung cancer: proposal for a scoring model using imaging and demographic characteristics [J]. Eur Radiol, 2016, 26(11): 4141-4147.
- [5] Hasegawa M, Sakai F, Ishikawa R, et al. CT features of epidermal growth factor receptor-mutated adenocarcinoma of the lung: comparison with nonmutated adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(6): 819-826.
- [6] 赵娇,李建华,费佳,等.肺磨玻璃样结节:有助于预判肺腺癌浸润性的 CT 征象[J].放射学实践,2018,33(4):483-388.
- [7] 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]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1205-1211.
- [8] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features [J]. Radiology, 2013, 268(1): 265-273.
- [9] Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, et al. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth [J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 156-161.
- [10] 陆雯雯,王建卫,尹峰,等.肺腺癌磨玻璃结节影像特征与 EGFR 基因突变的相关性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(12): 794-798.
- [11] 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): 1066-107.
- [12] 梁静,许小泉,袁梅,等.肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与 CT 及正电子发射计算机断层成像——CT 征象的相关性[J].中华放射学杂志,2015,49(5):344-348.
- [13] 俞哲燕,周建姬,徐旋里,等.肺腺癌 EGFR 突变的临床特征及影像学特点[J].临床放射学杂志,2016,4(45):2285-2287.
- [14] Lee Y, Lee HJ, Kim YT, et al. Imaging characteristics of stage I non-small cell cancer on CT and FDG-PET: relationship with epidermal growth factor receptor protein expression status and survival [J]. Korean J Radio, 2013, 14(2): 375-383.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 周航,武峰,肺癌 CT 能谱成像:定量分析及与 TTF-1 和 EGFR 表达水平的相关性[J].放射学实践,2017,32(8):839-842.

(收稿日期:2018-10-07 修回日期:2019-01-02)