

肺腺癌临床及 CT 特征在预测 EGFR 基因突变中的价值

霍继文, 李琦, 罗天友, 何小群, 吕发金

【摘要】 目的:探讨肺腺癌临床及 CT 特征在预测表皮生长因子受体(EGFR)基因突变中的价值。**方法:**回顾性分析 2012 年 2 月—2018 年 10 月我院经病理证实且行胸部 CT 扫描及 EGFR 基因检测的单发肺腺癌患者 803 例,根据基因检测结果分为 EGFR 基因突变阳性组(426 例,53.05%)和阴性组(377 例,46.95%),比较两组临床及 CT 特征的差异。联合上述有统计学差异的临床及 CT 特征,建立 Logistic 回归模型,利用曲线下面积(AUC)判断该模型在预测 EGFR 基因突变中的效能。**结果:**①临床特征与 EGFR 基因突变的关系:两组患者年龄无统计学差异(62 ± 10 vs 61 ± 11);女性(69.46% vs 39.03%)及不吸烟患者(66.37% vs 36.16%)EGFR 基因突变率显著高于男性及吸烟患者,差异有统计学意义(P 均 < 0.001),而 I ~ II 期与 III ~ IV 期患者 EGFR 基因突变率无统计学差异(57.75% vs 50.83%)。②CT 特征与 EGFR 基因突变的关系:在 803 例患者中,两组肿瘤大小[(3.36 ± 1.83 cm) vs (3.79 ± 2.12 cm)]差异有统计学意义($P < 0.05$),且周围型分布(55.28% vs 45.74%)、存在毛刺征(60.45% vs 50.26%)、GGO(66.67% vs 50.87%)、充气支气管征(70.83% vs 49.93%)、血管集束征(76.92% vs 45.39%)、胸膜牵拉征(64.95% vs 39.47%)及双肺多发转移(62.86% vs 51.58%)的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高,而存在含气腔隙(46.67% vs 53.33%)、坏死(33.93% vs 56.15%)、胸腔积液(46.15% vs 55.26%)及胸内淋巴结肿大(48.67% vs 59.87%)的肺腺癌 EGFR 基因突变率较低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);在 608 例增强患者中,EGFR 突变组(40.79 ± 23.43)HU 与非突变组(35.81 ± 20.72)HU 静脉期 Δ CT 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。③联合临床及 CT 特征的 Logistic 回归分析:女性、不吸烟、GGO、充气支气管征、血管集束征、胸膜牵拉征及双肺多发转移为 EGFR 基因突变的独立预测因子,ROC 曲线分析示该回归模型预测 EGFR 基因突变的 AUC 为 0.771,其敏感度和特异度分别为 74.82%、68.53%。**结论:**肺腺癌的临床及 CT 特征对 EGFR 基因突变状态具有重要的预测价值。

【关键词】 肺腺癌; 体层摄影术, X 线计算机; 表皮生长因子受体; 基因突变

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)11-1375-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.11.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of clinical and CT features in predicting EGFR mutation of lung adenocarcinoma HUO Ji-wen, LI Qi, LUO Tian-you, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of clinical and CT features in predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations of lung adenocarcinoma. **Methods:** A total of 803 patients with solitary lung adenocarcinoma confirmed by pathology from February 2012 to October 2018 were retrospectively analyzed. All the patients have obtained EGFR gene analysis and underwent chest CT scan. According to the reports of genetic tests, all cases were divided into EGFR mutation positive group (426 cases, 53.05%) and negative group (377 cases, 46.95%), and the differences of clinical and CT characteristics between the two groups were compared. Combining the above-mentioned statistically different clinical and CT features, a logistic regression model was established, and the area under the curve (AUC) was used to present the efficiency of the model in predicting EGFR mutations. **Results:**

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院放射科

作者简介: 霍继文(1993—), 女, 重庆綦江人, 博士研究生, 主要从事胸部影像学研究。

通讯作者: 李琦, E-mail: zhuoshui@sina.com

基金项目: 重庆市卫生计生委项目医学科研计划项目面上项目(2017MSXM010); 重庆市科学技术局基础科学与前沿技术研究项目(cstc2017jcyjAX0281)

Relationship between clinical characteristics and EGFR gene mutation; there was no statistical difference in age (62 ± 10 vs 61 ± 11) between the two groups. The EGFR mutation rate was significantly higher in female (69.46% vs 39.03%) and non-smoking patients (66.37% vs 36.16%) than that in male and non-smoking patients (all $P < 0.001$), while there was no statistically significant difference between stage I – II and III – IV patients (57.75% vs 50.83%). Relationship between CT characteristics and EGFR mutations: EGFR gene mutation rate was significantly different in tumor size [(3.36 ± 1.83) cm vs (3.79 ± 2.12) cm] between the two groups. EGFR gene mutation rates were more presented in nodules with peripheral (55.28% vs 45.74%), burr sign (60.45% vs 50.26%), GGO (66.67% vs 50.87%), air bronchogram sign (70.83% vs 49.93%), vascular cluster sign (76.92% vs 45.39%), pleural traction sign (64.95% vs 39.47%) and multiple pulmonary metastases (62.86% vs 51.58%), all $P < 0.05$, while the mutation rates of EGFR gene were lower in nodules with cavitation sign (46.67% vs 53.33%), necrosis (33.93% vs 56.15%), pleural effusion (46.15% vs 55.26%) and lymphadenopathy (48.67% vs 59.87%), all $P < 0.05$. In 608 enhanced cases, there was significant difference in Δ CT value of venous phase between the EGFR mutant group (40.79 ± 23.43 HU) and the non-mutant group (35.81 ± 20.72 HU), $P < 0.05$. Logistic regression analysis combined with clinical and CT features showed that female, non-smokers, GGO, air bronchogram sign, pleural traction sign, vascular cluster sign, and multiple lung multiple metastasis might be as independent predictors of EGFR gene mutation. ROC curve analysis showed that the AUC was 0.771 ($P < 0.05$), and the sensitivity and specificity of predicting EGFR gene mutation in isolated lung adenocarcinoma were 74.82% and 68.53%, respectively. **Conclusion:** The clinical and CT features of lung adenocarcinoma have important predictive value for EGFR mutation status.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Tomography, X-ray computer; Epidermal growth factor receptor; Genetic mutations

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 85% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。由于早期肺癌缺乏特异性症状和体征, 多数患者确诊时已处于中晚期, 不宜进行根治性手术治疗, 预后较差^[2]。随着分子靶向治疗技术的出现, 肺癌患者的生存期得到了显著延长, 生活质量也得到了很大提高^[3]。既往研究表明表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变可以预测 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 治疗的敏感性, 因此 EGFR 基因突变状态已成为对 NSCLC 患者进行个体化治疗的重要依据^[3]。近年来, 肺癌影像与基因相关性研究已成为一个新的研究热点, 越来越多的学者们试图探寻肺癌影像学特征对 EGFR 基因突变状态的预测价值^[4-7]。但迄今为止, 这些研究结果尚未统一, 部分结论相似, 部分结论相悖。腺癌是肺癌最常见的组织学类型, 临床实践及多项研究发现, 存在 EGFR 基因突变且经 EGFR-TKIs 治疗受益的大多数患者为肺腺癌^[6-9]。因此, 本研究拟通过纳入大样本肺腺癌病例, 着重探讨肺腺癌临床及 CT 特征在预测 EGFR 基因突变中的价值, 旨在筛选出更为准确、更有预测价值的临床及影像学指标。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性分析 2012 年 2 月—2018 年 10 月于本院治疗前行胸部 CT 扫描及 EGFR 基因检测的肺腺癌患者 1095 例, 纳入标准为: ①经病理证实为腺癌; ②CT 表现为单发结节或肿块; ③在本院 PACS 系统上存储有完整的胸部 CT 扫描图像; ④有本院分子病理中心 EGFR 基因突变检测结果。排除标准为: ①胸部 CT 扫描及 EGFR 基因检测前接受过抗肿瘤治疗; ②CT 表现为炎性肺癌、多原发肿瘤或肿瘤边界无法确定者; ③胸部 CT 扫描与病理证实及 EGFR 基因检测的时间间隔超过 1 个月。最终入选 803 例肺腺癌患者。

2. 基因突变检测

采用厦门艾德生物医药科技有限公司的人类 EGFR 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法) 及扩增阻滞突变系统聚合酶链反应法 (ARMS-PCR) 检测肿瘤组织学或细胞学样本 DNA 中 EGFR 基因编码区 18~21 外显子即 19-del、L858R、T790M、20ins、G719X、S768I 及 L861Q 位点的突变情况。检测样本来源包括: ①手术切除标本 310 例; ②各种活检标本 403 例 (包括纤维支气管镜活检、肺穿刺活检、淋巴结活检); ③胸水标本

90 例。

3. CT 扫描方法

采用 Discovery CT750HD (GE Healthcare)、Light speed VCT(GE Healthcare)或 Somatom Definition Flash(Siemens Healthcare)CT 扫描仪行胸部扫描,包括 195 例 CT 平扫和 608 例 CT 增强扫描。扫描前行常规呼吸训练,患者取仰卧位,扫描范围包括肺尖至肋膈角水平。扫描参数:管电压 120 kVp,管电流 100~250 mA,层厚及层间距均为 5 mm。增强扫描时通过肘正中静脉注入非离子型对比剂碘海醇(300 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,流率 3.0 mL/s,动脉期及静脉期扫描延迟时间分别为 35 s 及 120 s。扫描结束后所有图像均传输至 PACS 系统。

4. 临床特征搜集及 CT 图像分析

搜集并详细记录患者年龄、性别、吸烟史及临床分期。由 2 名具有 10 年以上胸部影像诊断经验的放射科医师采用双盲法单独阅片,意见不同时经协商达成一致,分析及测量的 CT 征象包括:肿瘤大小(横轴面肺窗图像测量肿瘤最长径)、肿瘤位置[中央型(累及段支气管及以上)/周围型(累及段支气管以下)]、边缘(有无毛刺及分叶)、密度[有无磨玻璃密度影(ground glass opacity,GGO)、充气支气管征、含气腔隙(包括空泡及空洞)]、钙化、坏死、肿瘤与邻近结构的关系(有无血管集束征及胸膜凹陷征)、有无胸腔积液、有无胸内淋巴结肿大(淋巴结短径>1 cm)、有无双肺多发转移(转移灶数目≥10 个)、有无远处转移。对行胸部 CT 增强扫描的 608 例肺癌患者,测量肿瘤动脉期及静脉期 CT 净强化值(△CT 值),CT 净强化值为肿瘤感兴趣区增强各期与平扫 CT 值之差,测量时选取病灶横轴面最大层面及邻近上、下共 3 个层面放置相同大小感兴趣区,避开血管、钙化、坏死及肺不张,当病灶强化均匀时感兴趣区的面积大于病灶横截面积的 1/2,当病灶强化不均时选择各层面上强化最明显的区域进行测量。

5. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计分析软件,患者年龄、肿瘤大小、动脉期及静脉期△CT 值为计量资料,符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验分析组间差异;患者性别、吸烟史、临床分期及肿瘤 CT 征象均为计数资料,采用 χ^2 检验分析组间差异。对单因素分析差异有统计学意义的参数,采用进入法构建二元 logistic 回归模型,采用曲线下面积(area under curve, AUC)评价模型的预测效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EGFR 基因突变状态

803 例肺腺癌患者中,426 例(53.05%)EGFR 基因突变阳性,377 例(46.95%)阴性。在 426 例阳性组中,EGFR 外显子 19-del 突变 167 例(39.2%),外显子 21 L858R 或 L861Q 突变 220 例(51.6%),外显子 20 T790M 或 S786I 突变 2 例(0.5%),外显子 18 G719X 突变 25 例(5.9%),其余位点突变 12 例(2.8%)。

2. 临床特征与 EGFR 基因突变的关系

EGFR 基因突变阳性组平均年龄为(62±10)岁,阴性组为(61±11)岁,两组患者年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。女性 370 例,257 例(69.46%)存在 EGFR 基因突变,男性 433 例,169 例(39.03%)存在 EGFR 基因突变,女性 EGFR 基因突变率显著高于男性,差异有统计学意义($P<0.001$)。不吸烟者 449 例,298 例(66.37%)存在 EGFR 基因突变,吸烟者 354 例,128 例(36.16%)存在 EGFR 突变,不吸烟者 EGFR 基因突变率显著高于吸烟者,差异有统计学意义($P<0.001$)。临床分期 I~II 期及 III~IV 期患者 EGFR 基因突变率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

3. CT 特征与 EGFR 基因突变的关系

803 例肺腺癌患者中,在 EGFR 基因突变阳性组与阴性组间肿瘤大小[(3.36±1.83)cm vs (3.79±

表 1 肺腺癌临床特征与 EGFR 基因突变的关系 [例(百分比)]

临床特征	总计	阳性组 (n=426)	阴性组 (n=377)	统计值	P 值
年龄(岁)	61±11	62±10	61±11	<i>t</i> =0.957	0.339
性别				$\chi^2=74.127$	<0.001
女	370	257 (69.46%)	113 (30.54%)		
男	433	169 (39.03%)	264 (60.97%)		
吸烟史				$\chi^2=72.537$	<0.001
不吸烟	449	298 (66.37%)	151 (33.63%)		
吸烟	354	128 (36.16%)	226 (63.84%)		
临床分期				$\chi^2=3.373$	0.066
I~II	258	149(57.75%)	109(42.25%)		
III~IV	545	277(50.83%)	268(49.17%)		

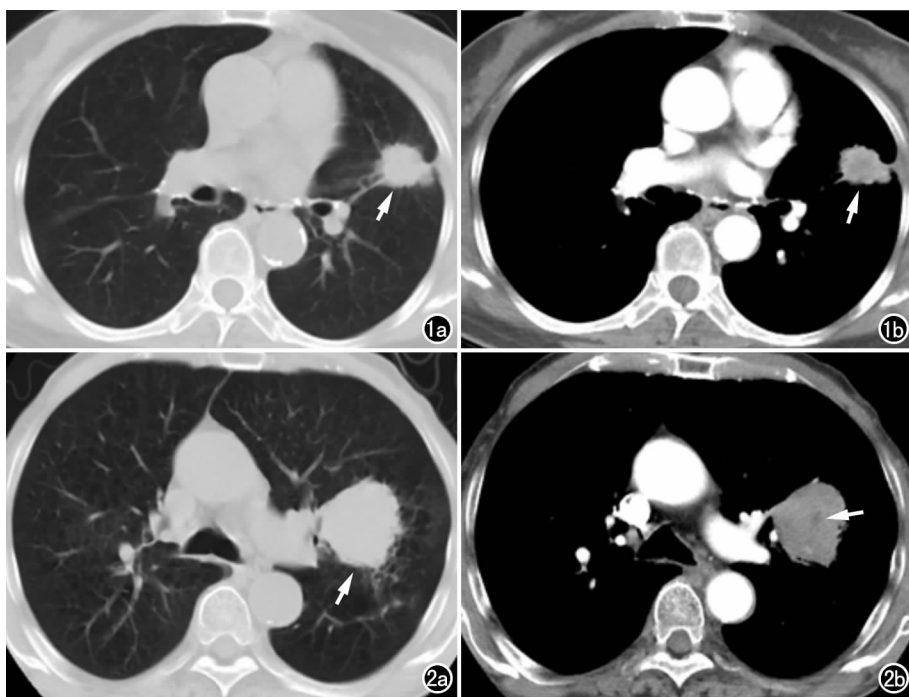


图 1 女, 54 岁, 左肺上叶腺癌, EGFR 基因突变阳性。a) CT 横轴面平扫肺窗图像示左肺上叶见不规则结节影(箭), 可见分叶、毛刺、胸膜牵拉征及血管束束征; b) CT 横轴面动脉期纵隔窗图像示病灶强化尚均匀(箭), 内无明显坏死。图 2 男, 66 岁, 左肺上叶腺癌, EGFR 基因突变阴性。a) CT 横轴面肺窗示左肺上叶不规则肿块影(箭), 边缘见少许浅分叶; b) CT 横轴面动脉期纵隔窗图像示病灶强化不均, 其内见小灶性无强化坏死区(箭)。

2.12)cm] 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且周围型分布(55.28% vs 45.74%)、存在毛刺征(60.45% vs 50.26%)、GGO(66.67% vs 50.87%)、充气支气管征(70.83% vs 49.93%)、血管束束征(76.92% vs 45.39%)、胸膜牵拉征(64.95% vs 39.47%)及双肺多发转移(62.86% vs 51.58%)的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高, 而存在含气腔隙(46.67% vs 53.33%)、坏死(33.93% vs 56.15%)、胸腔积液(46.15% vs 55.26%)及胸内淋巴结肿大(48.67% vs 59.87%)的肺腺癌 EGFR 基因突变率较低, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表 2 和图 1、2。608 例行 CT 增强扫描的肺腺癌患者中, 305 例(50.2%)EGFR 基因突变阳性, 303 例(49.8%)EGFR 基因突变阴性。EGFR 突变阳性组动、静脉期 Δ CT 值分别为 (31.99 ± 22.20) HU、 (40.79 ± 23.43) HU, EGFR 突变阴性组动、静脉期 Δ CT 值分别为 (29.88 ± 19.93) HU、 (35.81 ± 20.72) HU。EGFR 突变阳性组静脉期 Δ CT 值显著高于阴性组($t = 2.037, P = 0.006$), 而两组间动脉期 Δ CT 值差异无统计学意义($t = 2.552, P = 0.219$)。

4. 联合临床及 CT 特征的 Logistic 回归分析

采用二元 Logistic 回归分析, 联合单因素分析差

异有统计学意义的 803 例肺腺癌患者的临床及 CT 特征(包括性别、吸烟史、肿瘤大小、肿瘤位置、有无毛刺征、GGO、充气支气管征、含气腔隙、坏死、血管束束征及胸膜牵拉征、有无胸腔积液、胸内淋巴结肿大及双肺多发转移)构建回归模型, 结果显示女性($OR = 0.475, P < 0.05$)、不吸烟($OR = 1.852, P < 0.05$)、存在 GGO($OR = 1.785, P < 0.05$)、充气支气管征($OR = 1.868, P < 0.05$)、血管束束征($OR = 3.535, P < 0.001$)、胸膜牵拉征($OR = 2.276, P < 0.001$)及双肺多发转移($OR = 1.746, P < 0.05$)为肺腺癌 EGFR 基因突变的独立预测因子(表 3)。ROC 曲线分析示该模型预测 EGFR 基因突变的 AUC 为 0.771($P < 0.05$), 其敏感度和特异度分别为 74.82%、68.53%(图 3)。

讨论

近年来随着对肺癌筛查力度的加大及检测手段的精进, 肺癌的发病率也逐年增高。目前 NSCLC 的治疗已进入分子靶向治疗时代, 不同 EGFR 基因突变状态的肺癌, 其

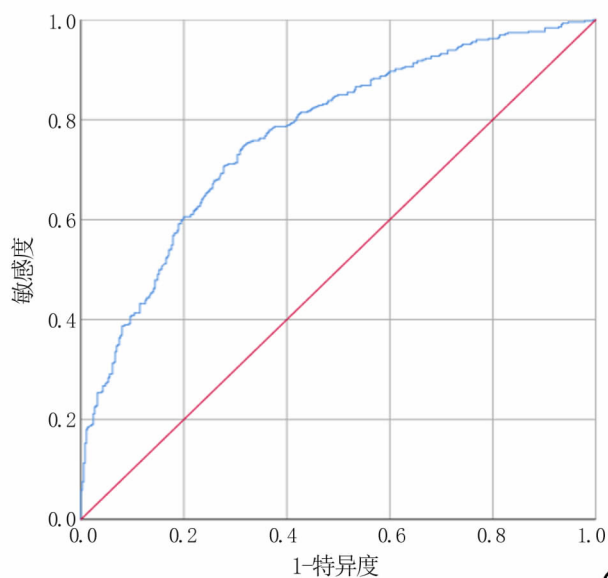


图 3 Logistic 回归模型预测 EGFR 基因突变的 ROC 曲线, AUC 为 0.771, 敏感度和特异度分别为 74.82%、68.53%。

表 2 肺腺癌 CT 特征与 EGFR 基因突变的关系 [例(百分比)]

CT 特征	总计	阳性组 (n=426)	阴性组 (n=377)	统计值	P 值
肿瘤大小 (cm)	803	3.36±1.83	3.79±2.12	$t=-3.033$	0.002
位置				$\chi^2=5.261$	0.022
周围型	615	340(55.28%)	275(44.72%)		
中央型	188	86(45.74%)	102(54.26%)		
毛刺征				$\chi^2=6.668$	0.010
有	220	133(60.45%)	87(39.55%)		
无	583	293(50.26%)	290(49.74%)		
分叶征				$\chi^2=0.067$	0.796
有	653	345(52.83%)	308(47.17%)		
无	150	81(54.00%)	69(45.00%)		
GGO				$\chi^2=9.587$	<0.001
有	111	74(66.67%)	37(33.33%)		
无	692	352(50.87%)	340(49.13%)		
充气支气管征				$\chi^2=17.911$	<0.001
有	120	85(70.83%)	35(29.17%)		
无	683	341(49.93%)	342(50.07%)		
含气腔隙				$\chi^2=4.215$	0.040
有	195	91(46.67%)	104(53.33%)		
无	608	335(55.10%)	273(44.90%)		
钙化				$\chi^2=0.006$	0.936
有	41	22(53.66%)	19(46.34%)		
无	762	404(53.02%)	358(46.98%)		
坏死				$\chi^2=19.108$	<0.001
有	112	38(33.93%)	74(66.07%)		
无	691	388(56.15%)	303(43.85%)		
血管集束征				$\chi^2=58.926$	<0.001
有	195	150(76.92%)	45(23.08%)		
无	608	276(45.39%)	332(54.61%)		
胸膜牵拉征				$\chi^2=52.127$	<0.001
有	428	278(64.95%)	150(35.05%)		
无	375	148(39.47%)	227(60.53%)		
胸腔积液				$\chi^2=4.919$	0.027
有	195	90(46.15%)	105(53.85%)		
无	608	336(55.26%)	272(44.74%)		
胸内淋巴结肿大				$\chi^2=9.633$	0.002
有	489	238(48.67%)	251(51.32%)		
无	314	188(59.87%)	126(40.13%)		
双肺多发转移				$\chi^2=4.664$	0.031
有	105	66(62.86%)	39(37.14%)		
无	698	360(51.58%)	338(48.42%)		
远处转移				$\chi^2=0.087$	0.768
有	407	218(53.56%)	189(46.44%)		
无	396	208(52.53%)	188(47.47%)		

预后亦显著不同。多项研究表明对 EGFR 基因突变患者,可优先选择 EGFR-TKIs,其治疗可使患者最大获益^[3],因此国际肺癌研究协会建议肺腺癌患者治疗前均应行 EGFR 突变检测^[10]。EGFR 突变检测需要获取肿瘤组织学标本,为有创性检查且费用较高,部分患者常因活检获取的组织量不足或组织部位不理想而难以完成基因检测。对这些 EGFR 基因突变状态未知型患者,非吸烟者、女性和腺癌病理类型则被视为可接受 EGFR-TKI 治疗的先决条件,但这些预测因素仅仅是从临床角度来筛选可能存在 EGFR 基因突变的人群,尚存在很大的局限性,临床上迫切需要探索一种无创、简便且有效的方法来辅助预测 EGFR 突变状态。CT 是肺癌诊断及疗效评估的首选影像学检查方

法,如果能从临床及影像学特征中找出能够预测 EGFR 基因突变的有效指标,则可大大改善 EGFR 基因突变状态未知型患者的疗效及生活质量。

本研究结果显示,50.05%的肺腺癌患者存在 EGFR 基因突变,其中最常见突变位点为 19 外显子及 21 外显子,突变率分别为 39.1%及 51.7%,而与 EGFR-TKI 治疗耐药相关的 20 外显子的突变率很低,仅为 0.17%,这与 Sun 等^[11]的研究结果相符。笔者分析了患者临床特征与 EGFR 突变状态的关系,研究结果表明女性及不吸烟患者的 EGFR 基因突变率显著高于男性及吸烟患者,Logistic 回归分析显示女性、不吸烟可作为 EGFR 基因突变的独立预测因子,这与多数文献报道一致^[4,6,12-13]。

表 3 联合临床及 CT 特征的 Logistic 回归分析 [例(百分比)]

CT 及临床特征	总计	阳性组 (n=426)	阴性组 (n=377)	OR	95%CI	P 值
肿瘤大小 (cm)	803	3.36±1.83	3.79±2.12	1.067	0.966~1.180	0.201
性别				0.475	0.295~0.763	0.002
女性	370	257 (69.46%)	113 (30.54%)			
男性	433	169 (39.03%)	264 (60.97%)			
吸烟史				1.852	1.147~2.989	0.012
不吸烟	449	298(66.37%)	151 (33.63%)			
吸烟	354	128(36.16%)	226 (63.84%)			
位置				1.328	0.866~2.038	0.194
周围型	615	340(55.28%)	275(44.72%)			
中央型	188	86(45.74%)	102 (54.26%)			
毛刺征				1.211	0.821~1.787	0.334
有	220	133 (60.45%)	87 (39.55%)			
无	583	293 (50.26%)	290 (49.74%)			
GGO				1.785	1.047~3.041	0.033
有	111	74 (66.67%)	37 (33.33%)			
无	692	352 (50.87%)	340 (49.13%)			
充气支气管征				1.868	1.167~2.991	0.009
有	120	85 (70.83%)	35 (29.17%)			
无	683	341 (49.93%)	342 (50.07%)			
含气腔隙				0.802	0.522~1.232	0.313
有	195	91 (46.67%)	104 (53.33%)			
无	608	335 (55.10%)	273 (44.90%)			
坏死				0.677	0.409~1.122	0.130
有	112	38 (33.93%)	74 (66.07%)			
无	691	388 (56.15%)	303 (43.85%)			
血管集束征				3.535	2.301~5.431	<0.001
有	195	150 (76.92%)	45 (23.08%)			
无	608	276 (45.39%)	332 (54.61%)			
胸膜牵拉征				2.276	1.608~3.220	<0.001
有	428	278 (64.95%)	150 (35.05%)			
无	375	148 (39.47%)	227 (60.53%)			
胸腔积液				0.989	0.672~1.454	0.954
有	195	90 (46.15%)	105 (53.85%)			
无	608	336 (55.26%)	272 (44.74%)			
胸内淋巴结肿大				0.904	0.625~1.307	0.592
有	489	238 (48.67%)	251 (51.33%)			
无	314	188 (59.87%)	126 (40.13%)			
双肺多发转移				1.746	1.076~2.835	0.024
有	105	66 (62.86%)	39 (37.14%)			
无	698	360 (51.58%)	338(48.42%)			

本研究接着分析了 803 例肺腺癌 CT 特征与 EGFR 基因突变的关系,研究发现与 EGFR 基因突变密切相关的 CT 特征包括肿瘤大小、肿瘤位置、有无毛刺征、GGO、充气支气管征、含气腔隙、坏死、血管集束征及胸膜牵拉征、有无胸腔积液、胸内淋巴结肿大及双肺多发转移,其中 GGO、充气支气管征、胸膜牵拉征、血管集束征及双肺多发转移为 EGFR 基因突变的独立预测因子,具体结果如下:①存在 GGO 的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高。多项研究表明 EGFR 基因突变阳性的肺腺癌 GGO 比例显著高于无突变者,这与我们的研究结果一致^[5,14]。此外,有文献报道无论肿瘤大小,GGO 占比越高,预后越好,这可能与肿瘤存在 GGO 时更易出现 EGFR 基因突变,因而进行靶向治疗时的疗效较好有关^[15]。②存在充气支气管征的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高。充气支气管征代表着

肿瘤内残留的含气支气管,多见于以鳞屑状生长方式为主的腺癌。在这种生长方式下,癌细胞主要沿肺泡壁贴壁式生长,不易破坏肺的支架结构,因此充气支气管征的出现率更高。有研究表明 EGFR 基因突变与鳞屑状生长方式为主的腺癌有着密切关系,因此充气支气管征可以预测 EGFR 基因突变状态^[5,14]。③存在胸膜牵拉征的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高。胸膜牵拉征是肿瘤内纤维瘢痕的牵缩力将脏层胸膜拉向瘤体而形成^[16]。Cao 等^[17]提出胸膜牵拉征是 EGFR 基因突变的危险因素,与本研究结果一致。这是否提示我们胸膜牵拉征的形成蕴含有导致肺腺癌 EGFR 基因突变的内在因素呢?目前尚未有学者对该机制进行探究。④存在血管集束征的肺腺癌 EGFR 基因突变率较高。既往有研究认为血管集束征与 EGFR 突变状态有关,与本研究结果相符^[14,17]。血管集束征表现

为肿瘤肺门侧的血管影向肿瘤汇集,反映了肿瘤的血管生成。有研究表明 EGFR 基因突变会引起基因过度表达,进而促进血管内皮生长因子的表达,刺激肺血管内皮细胞分化、迁移,增加血管通透性,改变细胞外基质,从而诱导新生血管生成,因此血管束征更易出现在 EGFR 基因敏感突变的肿瘤中^[18]。⑤双肺多发转移患者的 EGFR 基因突变率较高。这提示存在双肺多发转移(转移灶 ≥ 10 个)的患者可能会从 EGFR-TKI 靶向治疗中获益,对于这类患者应尽可能行 EGFR 基因突变检测。本组病例中有 608 例肺腺癌患者进行了胸部 CT 增强扫描,笔者接着比较了两组肿瘤动脉期及静脉期的强化程度,研究结果显示 EGFR 突变阳性组静脉期 Δ CT 值显著高于阴性组,这可能与突变组中肿瘤生物学活性更高,常有大量杂乱新生血管生成,静脉期其内对比剂廓清速度较慢,因而强化更明显有关^[18,19]。

本研究尚存在一定的局限性。首先,笔者仅选取了一个中心的资料进行回顾性分析,可能会出现数据选择上的偏倚。其次,未对其他病理类型肺癌的 EGFR 基因突变状态进行分析。再次,本研究尚未加入 ALK、KRAS 等其它常见驱动基因。笔者将在后续研究中弥补上述不足,进一步探讨 NSCLC 的分子生物学特征与影像学特征之间的相关性。

综上所述,肺腺癌的 CT 及临床特征有助于其 EGFR 基因突变状态的预测,其中女性、不吸烟、存在 GGO、充气支气管征、胸膜牵拉征、血管束征及双肺多发转移可作为 EGFR 基因突变的独立预测因子。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer-final results from the prospective German TLK cohort study[J]. Lung Cancer, 2017, 7(31): 216-224.
- [3] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [4] Chen Y, Yang Y, Ma L, et al. Prediction of EGFR mutations by conventional CT-features in advanced pulmonary adenocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2019, 1(5): 44-51.
- [5] 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.
- [6] Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung

- adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(5): 793-799.
- [7] 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.
- [8] Sacconi B, Anzidei M, Leonardi A, et al. Analysis of CT features and quantitative texture analysis in patients with lung adenocarcinoma; a correlation with EGFR mutations and survival rates[J]. Clin Radiol, 2017, 72(6): 443-450.
- [9] Wang S, Shi J, Ye Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning[J]. Eur Respir J, 2019, 53(3): 1800986.
- [10] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors; guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(3): 321-346.
- [11] Sun PL, Seol H, Lee HJ, et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 323-330.
- [12] 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.
- [13] 丁佳佳, 苏翔宇, 王彩莲, 等. 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[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(7): 761-764.
- [14] Haneda H, Sasaki H, Shimizu S, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation defines distinct subsets among small adenocarcinomas of the lung[J]. Lung Cancer, 2006, 52(1): 47-52.
- [15] Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe S, et al. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(2): 413-419.
- [16] Ohtaki Y, Shimizu K, Nagashima T, et al. Clinical and radiological discrimination of solitary pulmonary lesions in colorectal cancer patients[J]. World J Surg, 2018, 42(4): 1161-1170.
- [17] Cao Y, Xu H, Liao M, et al. Associations between clinical data and computed tomography features in patients with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(2): 249-257.
- [18] Jin Y, Li JP, Tang LY, et al. Protein expression and significance of VEGF, EGFR and MMP-9 in non-small cell lung carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(6): 1473-1476.
- [19] 周航, 武峰, 等. 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: 2020-11-05 修回日期: 2021-01-18)