

血浆 EGFR 基因检测在肺腺癌中的应用及与预后相关性的初步探讨

The Application of Plasma EGFR Gene Test in Lung Adenocarcinoma and Its Correlation with Prognosis

郑晓娟 鄢丽敏 赵猛 冯丽萍 张志勇*

Xiaojuan Zheng Limin Yan Meng Zhao Liping Feng Zhiyong Zhang*

唐山市工人医院
中国·河北 唐山 063000
Tangshan Gongren Hospital,
Tangshan, Hebei, 063000, China

【摘要】目的:分析血浆检测肺腺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的精确性以及监测耐药基因 T790M 的变化情况,探讨肺腺癌患者 EGFR 基因突变情况和预后的相关性。方法:收集 2016 年 1 月至 2017 年 11 月于唐山市工人医院接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗的肺腺癌患者 59 例,观察肺腺癌患者血浆 EGFR 的基因突变情况。结果:血浆中可以高频率检测到 T790M 突变,并且 T790M 突变患者的无进展生存期较短,预后较差。结论:继发性 T790M 突变患者比未突变患者 PFS 短, T790M 突变可能导致 PFS 缩短。

【Abstract】Objective: The accuracy of plasma detection of mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in lung adenocarcinoma patients and the monitoring of changes in the drug-resistant gene T790M were analyzed to explore the correlation between EGFR gene mutations and prognosis in lung adenocarcinoma patients. Methods: Fifty-nine patients with lung adenocarcinoma who were treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in Tangshan Gongren Hospital from January 2016 to November 2017 were collected and the gene mutations of EGFR in lung adenocarcinoma patients were observed. Results: T790M mutations can be detected in the plasma with high frequency, and patients with T790M mutations have short progression-free survival and poor prognosis. Conclusion: Patients with secondary T790M mutations had shorter PFS than patients without mutations, and T790M mutations may lead to shortened PFS.

【关键词】表皮生长因子受体; T790M 突变; 预后; 血浆检测

【Keywords】epidermal growth factor receptor; T790M mutation; the prognosis; plasma detection

【DOI】10.36012/pmr.v2i1.1323

1 引言

肺癌是中国最常见的恶性肿瘤之一,随着分子生物学的不断发展,使靶向药物在非小细胞肺癌研究方面得到了广泛应用,而表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)是

应用最多的靶向药^[1-2]。但随着用药时间的延长,易出现耐药现象,而 T790M 突变是 EGFR-TKI 最常见的耐药机制。无进展生存期(progression-free survival, PFS)指肿瘤患者从接受治疗开始,到发现疾病进展或因任何原因死亡的时间。本文旨在分析血浆 EGFR 基因检测在监测耐药基因 T790M 变化中的作用,并探讨 EGFR T790M 基因突变与预后的相关性。

2 资料与方法

资料:收集 2016 年 1 月至 2017 年 11 月于唐山市工人医院接受 EGFR-TKI 治疗的肺腺癌患者 59 例。随访时间为 2~48 个月,随访方式包括门诊随访及电话随访,随访内容包括临床症状、肿瘤标志物水平,如癌胚抗原等。研究过程符合唐山市工人医院伦理委员会所制定的伦理学标准,并得到了该委员会的批准,受试对象或其亲属均对本研究知情,并征得了其同意。

入组标准:①病例资料齐全;②无并发其他恶性肿瘤或器官功能障碍性疾病;③所有患者均已证实伴有 EGFR 基因突变。

统计学方法:使用 SPSS22.0 软件进行数据分析,肺腺癌患者 T790M 突变状态及临床特征与 PFS 的关系采用多变量 Cox 回归分析,计算 95%置信区间内的风险比(Hazard ratio, HR),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

59 例患者,其中大于 60 岁的有 36 人,PFS=9.6,小于 60 岁的有 23 人,PFS=11.8 (HR=1.793,95%CI 0.986-3.259, $P=0.056$); 男性 27 例,PFS=9.5, 女性 32 例,PFS=12.6 (HR=0.1469,95%CI 0.840-2.566, $P=0.177$); 有吸烟史者 18 例,PFS=8.8, 非吸烟史者 41 例,PFS=11.5 (HR=0.808,95%CI 0.418-1.561, $P=0.525$);接受 EGFR-TKI 治疗情况为,埃克替尼 15 例,PFS=12.0, 厄洛替尼 13 例,PFS=13.6, 吉非替尼 31 例,PFS=10.7(HR=1.357,95%CI 0.996-1.838, $P=0.346$)。EGFR-TKI 治疗前检测到 E19del 突变者 37 例,PFS=11.7,21L858R 突变者 22 例,PFS=10.1 (HR=1.458,95%CI 0.884-2.395, $P=0.139$);T790M 突变者 27 例(45.8%),无 T790M 突变者 32 例(54.2%)。多因素 Cox 回归分析表明,检测到获得性 T790M 突变患者(中位 PFS9.8 个月)较未突变患者(中位 PFS13.6 个月)的 PFS 较短(HR=0.128,95%CI 0.041-0.399, $P=0.020$)。59 例获得性耐药的患者的平均 PFS 为 11.3 个月(2~48 个月)。

4 结语

在 EGFR-TKI 治疗前,如果存在 L858R 突变或 19 号外显

子缺失的同时合并有 T790M 突变,患者的 PFS 短于不含 T790M 突变的患者,但长于无 EGFR 敏感突变的患者。Su KY 的研究结果显示,T790M 突变是 EGFR-TKI 治疗患者的不良预后因子^[1]。一代 TKI 耐药的主要原因是出现了 T790M 突变,本研究的数据分析显示 T790M 突变是较差的 PFS 的预后因素,而在血浆中可以高频率检测到 T790M 突变^[2]。但对于血液循环肿瘤 DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA)是否可以替代组织进行基因检测,Douillard J Y 的结果表明,与肿瘤组织相比,ctDNA 中 EGFR 突变检测同样具有较高的特异性^[3]。因此,在晚期肺癌患者组织标本难以获取时,血液 ctDNA 检测是突变分析合适的替代选择,其不仅能全面反映肿瘤 EGFR 基因状态,而且能减少因组织异质性所造成的检测偏倚。结合本研究结果适用于应用靶向治疗后监测 T790M 耐药突变状态,并且可作为判断预后的独立预测因子。但血浆检测 EGFR 基因状态也有其局限性,具体包括以下两点:第一,需谨慎解释阴性结果;第二,传统化疗后可能出现假阴性。全面了解这一检测方法的优缺点,更有助于临床指导患者个体化精准治疗。

参考文献

- [1]Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012 [J].International Journal of Cancer, 2015,136 (5): E359-E386.
- [2]苏飞,郑可,付祎云,等.不同治疗对肺癌患者血液循环游离 DNA 检测 EGFR 基因突变的影响及预后分析[J].中国肺癌杂志,2018,21(5): 389-396.
- [3]Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients with Non-small-cell Lung Cancer[J].Clin Oncol,2012,30(4):433-440.
- [4]Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors[J].Sci Trans Med,2011,3(75):75-126.
- [5]Douillard J Y, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib Treatment in EGFR Mutated Caucasian NSCLC: Circulating-Free Tumor DNA as a Surrogate for Determination of EGFR Status [J].Journal of Thoracic Oncology,2014,9(9):1345-1353.