

# 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

Relationship of EGFR Gene Mutations in Exons 19 and 21 with Clinicopathological Features and Prognosis in 147 Patients with Lung Adenocarcinoma // ZHANG Wen-xia, ZHANG Yi-zhuo, WANG Li-juan, WEI Hong, ZHU Qi-feng

张文霞, 张一卓, 王丽娟, 韦红, 朱启峰  
(菏泽市立医院, 山东 菏泽 274000)

**摘要:** [目的] 探讨肺腺癌患者表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 基因 19 外显子、21 外显子突变, 及其与临床病理特征和预后的关系。[方法] 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 10 月我院收治的 147 例肺腺癌患者的临床资料, 检测 EGFR 基因突变。采用单因素分析和多元 Logistic 回归模型分析肺腺癌患者 EGFR 基因 19、21 外显子突变与临床病理特征的关系。生存曲线分析肺腺癌患者 EGFR 基因 19、21 外显子突变与预后的关系。[结果] 147 例肺腺癌患者中发生 EGFR 基因突变 68 例 (46.26%), 其中 19 外显子突变 35 例 (23.81%), 21 外显子突变 28 例 (19.05%), 其他类型突变 5 例 (3.40%)。女性、无吸烟史、TNM I~II 期、高分化者 EGFR 基因 19、21 外显子突变高于男性、有吸烟史、III 期~IV 期和低分化患者。EGFR 基因 19、21 外显子突变患者的中位生存时间为 80 周, 高于 19、21 外显子未突变患者的中位生存时间 66 周 ( $P < 0.05$ )。EGFR 基因 19 外显子突变患者的中位生存时间为 82 周, 21 外显子突变患者的中位生存时间为 78 周 ( $P > 0.05$ )。[结论] 肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变发生率为 46.26%。性别、吸烟史、肿瘤分化程度等临床病理特征均与 EGFR 基因 19、21 外显子突变有关。EGFR 基因 19、21 外显子突变患者的预后好于 19、21 外显子未突变患者, EGFR 基因 19 突变患者的预后与 21 外显子突变患者无明显差异。

**关键词:** 肺腺癌; 表皮生长因子受体; 基因突变; 病理特征; 预后

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0838-03

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B017

肺腺癌好发于女性和无吸烟史患者, 早期无明显症状, 约占手术切除肺癌的 50%~70%<sup>[1]</sup>。分子靶向治疗肺腺癌已成为重要治疗方式, 具有特异性高、不良反应小等特点<sup>[2]</sup>。表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 是一种跨膜蛋白质, 分布于细胞表面, 在细胞生长、增殖、分化等过程中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。肺腺癌患者易发生 EGFR 基因位点上的突变。在 EGFR 基因中, 19、21 外显子突变率极高, 两者突变率达 90% 以上<sup>[4-5]</sup>。本研究探讨 147 例肺腺癌患者 EGFR 基因中 19、21 外显子突变情况, 及其与临床病理特征和预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 10 月菏泽市立医院收治的 147 例肺腺癌患者的临床资料, 男

性 82 例, 女性 65 例, 年龄 30~81 岁, 平均年龄 (62.84±17.36) 岁。纳入标准: 符合世界卫生组织肺腺癌分型标准 (2015)<sup>[6]</sup>; 临床资料完整。排除标准: 合并其他恶性肿瘤; 接受过放疗、化疗。入组患者中腺泡状腺癌 65 例、乳头状腺癌 37 例、微乳头状腺癌 23 例、实性腺癌 18 例、胶样腺癌 4 例。根据肿瘤转移分期 (tumor node metastasis, TNM) 分期标准: I 期 37 例、II 期 25 例、III 期 53 例、IV 期 32 例。本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

患者未进行放疗、化疗, 均通过肺穿刺活检或气管镜活检取得病理组织标本进行基因检测。标本经 4% 中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 染色观察。从石蜡组织中提取脱氧核糖核酸, 采用荧光定量 PCR 进行扩增, 采用人类 EGFR 基因突变检测试剂盒 (武汉海吉力生物科技有限公司) 检测 EGFR 基因突变情况。

68 例 EGFR 基因突变患者中, 靶向治疗联合手术治疗 23 例, 靶向治疗联合化疗 19 例, 单纯靶向治疗 14 例, 其他治疗 12 例。79 例 EGFR 基因未突变患

**基金项目:** 山东省医药卫生科技发展计划 (2018WSA17007)  
**通信作者:** 张文霞, 副主任医师, 本科; 菏泽市立医院肿瘤科, 山东省菏泽市牡丹区曹州西路 2888 号 (274000); E-mail: renx-iesha1zy@163.com  
**收稿日期:** 2020-01-03; **修回日期:** 2020-02-20

者中,化疗联合手术治疗 27 例,化疗治疗联合放疗 21 例,单纯靶向治疗 13 例,其他治疗 18 例。从患者病理活检后第 1 天开始随访,计算生存时间,截止至 2019 年 10 月 30 日。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型。Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变与预后的关系。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 EGFR 基因突变情况

147 例肺腺癌患者中,68 例患者发生 EGFR 基因突变 (46.26%);其中 EGFR 基因 19 外显子突变 35 例 (23.81%),21 外显子突变 28 例 (19.05%),其他类型突变 5 例 (3.40%)。

### 2.2 EGFR 基因 19、21 外显子突变与临床病理特征的关系

女性患者发生 EGFR 基因 19、21 外显子突变率高于男性,无吸烟史患者发生 EGFR 基因 19、21 外显子突变率高于吸烟史患者,TNM I~II 期患者发生 EGFR 基因突变率高于 III~IV 期,肿瘤中高分化患者发生 EGFR 基因 19、21 外显子突变率高于低分化患者( $P<0.05$ )。EGFR 基因 19、21 外显子突变与年龄、病理分型、胸膜受侵与否等无明显关系( $P>0.05$ )(Table 1)。

### 2.3 肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变与临床病理特征的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,性别、吸烟史、肿瘤分化均与肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变相关 ( $P<0.05$ )(Table 2)。

### 2.4 EGFR 基因 19、21 外显子突变与预后的分析

截止 2019 年 10 月 30 日,147 例肺腺癌患者中失访 12 例,死亡 41

例。EGFR 基因 19、21 外显子突变患者的中位生存时间为 80 周,19、21 外显子未突变患者的中位生存时间为 66 周,差异有统计学意义( $P=0.033$ )。EGFR 基因 19 外显子突变患者的中位生存时间为 82 周,21 外显子突变患者的中位生存时间为 78 周,差异无统计学意义( $P=0.171$ )(Figure 1)。

## 3 讨论

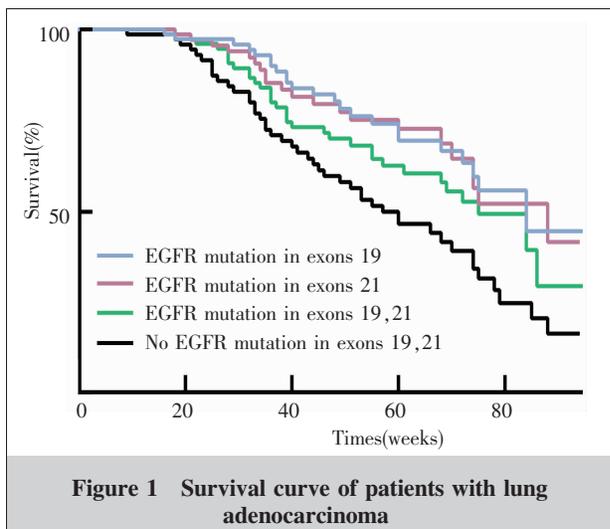
肺腺癌具有高度组织学异质性。作为酪氨酸激

**Table 1 Relationship between EGFR mutation in exons 19,20 and clinicopathological features**

Features	N	EGFR mutation in exons 19 and 20		$\chi^2$	P
		Yes(n=63)	No(n=84)		
Age(years-old)	147	63.76±15.47	61.92±17.25	$t=0.667$	0.505
Gender					
Male	82	26	56	9.414	0.002
Female	65	37	28		
Smoking history					
Yes	74	24	50	6.613	0.010
No	73	39	34		
Pathological classification					
Acinar adenocarcinoma	65	24	41	2.770	0.593
Papillary adenocarcinoma	37	18	19		
Micropapillary adenocarcinoma	23	12	11		
Solid adenocarcinoma	18	8	10		
Adenocarcinoma colloid	4	1	3		
TNM staging					
I	37	19	18	2.663	0.415
II	25	16	9		
III	53	17	36		
IV	32	11	21		
Tumor differentiation degree					
Poorly differentiated	8	5	3	10.260	0.006
Moderately differentiated	96	32	64		
High differentiation	43	26	17		
Pleural invasion					
Yes	91	35	56	1.885	0.170
No	56	28	28		

**Table 2 Logistic regression analysis of the EGFR mutation in exons 19,20 and clinicopathological features**

Influence factor	B	SE	Walds	df	P	OR	95%CI
Gender	0.331	0.084	6.726	1	0.036	1.794	0.647~0.925
Smoking history	0.253	0.157	2.158	1	0.009	0.416	1.124~1.569
TNM staging	0.185	0.236	10.614	1	0.248	2.442	0.986~1.232
Tumor differentiation degree	0.316	0.102	8.257	1	0.014	1.208	1.272~1.658



酶受体,EGFR 通过与上皮生长因子结合来发挥细胞增殖和信号转导的作用。当 EGFR 基因位点上发生突变,基因发生过度表达、表达紊乱或异常信号转导,进而影响正常的细胞生长增殖机制,导致恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。EGFR 基因序列上共有 28 个外显子,肺腺癌 EGFR 基因突变主要集中发生于 18~21 外显子。本文中 147 例肺腺癌患者 EGFR 基因突变的发生率为 46.26%,其中 19 外显子突变发生率为 23.81%,21 外显子突变发生率为 19.05%。EGFR 基因突变存在地域差异。

本文 Logistic 回归分析结果显示,性别、吸烟史、肿瘤分化均与肺腺癌 EGFR 基因突变有关( $P < 0.05$ )。女性肺腺癌患者 EGFR 基因 19、21 外显子突变的发生率高于男性。无吸烟史患者 EGFR 基因突变的发生率高于有吸烟史患者,说明环境烟草、烟雾暴露可能是肺腺癌患者 EGFR 基因突变的影响因素。EGFR 基因突变好发于女性、不吸烟患者。肺腺癌中高分化患者 EGFR 基因突变的发生率高于低分化患者。本研究结果显示,147 例肺腺癌患者的年龄、肿瘤病理分型、TNM 分期、胸膜受侵与否与 EGFR 基因 19、21 外显子突变不存在独立影响关系( $P > 0.05$ )。

EGFR 基因不仅能够在早期提示肺腺癌,还可以指导患者应用酪氨酸激酶抑制剂等靶向药物延缓肿瘤发展,改善患者预后<sup>[8]</sup>。本文中 147 例肺腺中死亡 41 例,其中 EGFR 基因 19、21 外显子突变患者的中位生存时间为 80 周,明显高于 19、21 外显子未突变患者的 66 周( $P = 0.033$ ),说明 EGFR 基因 19、21

外显子突变与患者预后相关。而在 EGFR 基因 19 外显子突变患者和 21 外显子突变患者的预后之间无统计学差异( $P = 0.171$ )。EGFR 基因 19、21 外显子突变患者能够及时应用针对 EGFR 为靶点的分子靶向治疗,提升生存质量和生存期。

综上所述,147 例肺腺癌 EGFR 基因 19、21 外显子突变发生率为 46.26%。性别、吸烟史、肿瘤分化程度等临床病理特征均与 EGFR 基因 19、21 外显子突变有关。EGFR 基因 19、21 外显子突变患者的预后好于未突变患者,EGFR 基因 19 突变患者的预后与 21 外显子突变患者无明显差异。

## 参考文献:

- [1] Zeng QP,Zhao J. Advances in clinical research on subtypes of lung adenocarcinoma based on the new international classification[J]. Journal of Oncology, 2019, 25(5): 387-393.[曾庆鹏,赵峻. 基于国际新分类肺腺癌亚型的临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(5):387-393.]
- [2] Zhou FY,Li Y. The relationship between epidermal growth factor receptor gene,mutation,sex,age and metastasis in patients with lung adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2019, 29(4):43-46.[周方元,李艳. 肺腺癌患者表皮生长因子受体基因突变以及不同性别、年龄、转移患者突变分析[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(4):43-46.]
- [3] Sakuma Y. Epithelial-to-mesenchymal transition and its role in EGFR-mutant lung adenocarcinoma and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Pathol Int, 2017, 67(8): 379-388.
- [4] Truini A,Starrett JH,Stewart T,et al. The EGFR exon 19 mutant L747-A750>P exhibits distinct sensitivity to tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(21):6382-6391.
- [5] Murano C,Igarashi A,Yamauchi K,et al. Osimertinib as treatment for EGFR exon 20 insertion-positive lung adenocarcinoma[J]. Excli J, 2019, 18(10): 893-898.
- [6] Travis WD,Brambilla E,Nicholson AG,et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors:impact of genetic,clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9):1243-1260.
- [7] Tsiambas E,Lefas AY,Georgiannos SN,et al. EGFR gene deregulation mechanisms in lung adenocarcinoma:a molecular review[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(8):672-676.
- [8] Hu M,Zhang B,Xu J,et al. Clinical outcomes of different generations of egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced lung adenosquamous carcinoma[J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(6):773-779.