

肿瘤内科学专题

• 临床经验与技术交流 •

绵阳北川羌族肺腺癌患者 EGFR 基因突变特点的研究*

樊伶俐, 田娟娟, 张小波, 张羽, 杜小波[△]

621000 四川 绵阳, 绵阳市中心医院 肿瘤科(樊伶俐、张羽、杜小波); 622750 四川 绵阳, 北川羌族自治县人民医院 内科(田娟娟); 622750 四川 绵阳, 北川羌族自治县第三人民医院 内科(张小波)

[摘要] 目的: 研究绵阳北川羌族肺腺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的特点。方法: 采用扩增阻滞突变系统法对 120 例羌族肺腺癌患者的标本进行 EGFR 突变检测, 并分析 EGFR 突变与临床特征的关系。结果: 120 例肺腺癌患者中, 57 例携带 EGFR 突变, 突变率 47.5%, 以 L858R 突变和 19 号外显子缺失为主, 分别占 52.6% (30 例) 和 42.1% (24 例)。在 120 例患者中, 男、女突变率分别为 60.7%、35.9%, 差异有统计学意义($P=0.016$), 而吸烟、不吸烟患者突变率分别为 31.0%、56.4%, 差异亦有统计学意义($P=0.012$)。以患者年龄、肿瘤大小、淋巴结有无转移、肿瘤分化程度、分期对患者分组后分析发现, 不同组间 EGFR 突变率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 绵阳羌族肺腺癌的 EGFR 突变率较高, 以 L858R 突变和 19 号外显子缺失为主, EGFR 突变率与性别、吸烟状况有关, 而与患者年龄、肿瘤大小、淋巴结有无转移、肿瘤分化程度、分期均无明显相关性。

[关键词] 肺腺癌; EGFR; 基因突变; 羌族

[中图分类号] R73-31; R734.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.09.013

引文格式: Fan LL, Tian JJ, Zhang XB, et al. Research on characteristics of epidermal growth factor receptor gene mutation in Qiang ethnic patients with lung adenocarcinoma in Beichuan, Mianyang [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(9): 837-840. [樊伶俐, 田娟娟, 张小波, 等. 绵阳北川羌族肺腺癌患者 EGFR 基因突变特点的研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(9): 837-840.]

Research on Characteristics of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Qiang Ethnic Patients with Lung Adenocarcinoma in Beichuan, Mianyang

Fan Lingli, Tian Juanjuan, Zhang Xiaobo, Zhang Yu, Du Xiaobo

Department of Oncology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China (Fan Lingli, Zhang Yu, Du Xiaobo); Department of Internal Medicine, People's Hospital of Beichuan Qiang Autonomous County, Mianyang 622750, Sichuan, China (Tian Juanjuan); Department of Internal Medicine, Beichuan Qiang Autonomous County of Third People's Hospital, Mianyang 622750, Sichuan, China (Zhang Xiaobo)

Corresponding author: Du Xiaobo, E-mail: duxiaobo2005@126.com

This study was supported by grants from Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (NO. 18PJ208, NO. 18PJ211).

[Abstract] **Objective:** To explore the characteristics of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in Qiang ethnic patients with lung adenocarcinoma in Beichuan, Mianyang. **Methods:** Amplification refractory mutation system was used

to analyze the EGFR mutations of 120 tissue samples of Qiang ethnic patients with lung adenocarcinomas, and the relationship between EGFR mutations and clinical characteristics was analyzed. **Results:** EGFR mutations were detected in 57 out of 120 lung adenocarcinoma patients. The mutation rate

[收稿日期] 2019-04-26 **[修回日期]** 2019-07-16

[基金项目] *四川省卫生和计划生育委员会科研课题(编号:18PJ208, 18PJ211)

[通讯作者] [△]杜小波, E-mail: duxiaobo2005@126.com

was 47.5%. L858R mutation and exon 19 deletion mutation were predominant, accounting for 52.6% (30 cases) and 42.1% (24 cases), respectively. Among the 120 patients, the mutation rates in males and females were 60.7% and 35.9%, respectively ($P=0.016$); mutation rates in smokers and non-smokers were 31.0% and 56.4%, respectively ($P=0.012$). There was no significant difference in EGFR mutation rates among different age, tumor size, lymph node metastasis, tumor differentiation and cancer stage groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The mutation rate of EGFR in Qiang ethnic patients with lung adenocarcinomas in Mianyang is relatively high. L858R mutation and exon 19 deletion mutation were predominant. The mutation rate of EGFR is related to sex and smoking history, but not to age, tumor size, lymph node metastasis, degree of tumor differentiation and cancer stage.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Epidermal growth factor receptor; Gene mutation; Qiang nationality

据 2018 年全球癌症统计数据显示,肺癌占癌症总发病率的 11.6%,死亡患者占癌症导致死亡人数的 18.4%,仍然是全世界和我国发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,肺腺癌是最常见的病理类型^[1]。随着技术的进步,新兴的分子靶向治疗已经成为目前治疗肺癌的有力手段^[2-3],而表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)已经成为目前标准指南推荐的肺癌分子靶向治疗中最主要的靶点^[4-6],携带某些 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者从这种靶向治疗中受益显著。研究发现,常见的突变外显子 19 缺失、L858R 以及罕见的突变 S768I、G719、L861Q 为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的敏感型突变,而 T790M 和外显子 20 插入突变为耐药型突变^[7-9]。因此,检测非小细胞肺癌患者的 EGFR 基因突变情况对临床治疗具有重要意义。已经有多项研究指出^[10-13],EGFR 突变率和突变类型在不同地域、不同种族的人群存在较大差异。羌族是我国少数民族之一,有着独特的文化和生活习俗,既往也有研究证实了环境和遗传可以交互作用,从而导致不同民族间同一疾病的发病率和严重程度不同^[14]。本实验旨在研究四川绵阳北川地区的羌族肺腺癌患者 EGFR 突变的特点,以便为羌族肺腺癌患者的个体化治疗提供基因学的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 1 月至 2019 年 3 月期间收集绵阳市中心医院 58 例、北川县人民医院 50 例和北川县第三人民医院 12 例,共 120 例羌族肺腺癌患者,其中有 5 例为腺鳞癌。120 例患者中有初治患者 112 例,化疗后患者 8 例。本研究获绵阳市中心医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、吸烟状态、肿瘤大小、有无淋巴结转移、肿瘤分期、肿瘤分化程度等。其中男

性 64 例,女性 56 例,年龄 32~86 岁,中位年龄 56 岁(表 1)。

1.2 研究方法

120 例标本中有癌组织 108 例,胸腹水 9 例,血液 3 例。108 例组织标本中有 87 例来源于原发灶,21 例来源于转移灶。将所有患者的病理标本送至绵阳市中心医院病理科,采用 QLAamp DNA FFPE 提取试剂盒(QIAGEN)提取样本 DNA,采用 Nano-Drop 2000 分光光度仪(Thermo Fisher)检测 DNA 纯度和浓度,以 A260/A280 在 1.8~2.0 之间视为合格。统一提取 DNA 后,用武汉友芝友公司生产的 EGFR 基因突变试剂盒,采用扩增阻滞突变系统方法,检测 EGFR 的 21 个位点的突变情况,包括常见的外显子 19 缺失突变,外显子 21 的 L858R 和 L861Q 突变,外显子 18 的 G719A、G719S 和 G719C 突变,外显子 20 的插入突变、S768I 和 T790M 突变等。将 EGFR 突变状态与患者临床病理特征进行分析比较。

1.3 研究指标

肺腺癌的诊断均由两位病理科医生确认。患者的肿瘤分期按照国际抗癌联盟第八版肺癌 TNM 分期,EGFR 的 18、19、20、21 号外显子至少一项有突变为突变型,否则为野生型。

1.4 数据分析

数据分析采用 SPSS 21.0 软件,组间率的比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 突变位点检测结果

120 例羌族肺腺癌中 EGFR 突变共 57 例,野生型 63 例,总突变率 47.5%,其中 L858R 和 19 号外显子缺失的突变率最高,分别占 52.6% (30 例)和 42.1% (24 例),另外有 L861Q 突变 2 例(3.5%),20 号外显子插入突变 1 例(1.8%,表 1)。

2.2 EGFR 突变与临床特征的关系

女性肺腺癌患者 EGFR 突变率显著大于男性

(60.7% vs 35.9%); 不吸烟患者 EGFR 突变率大于吸烟患者 (56.4% vs 31.0%), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。以患者年龄、肿瘤大小、淋巴结有无转移、肿瘤分期与肿瘤分化程度分组后, EGFR 突变率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 肺腺癌 EGFR 突变状态与临床病理特征的关系 (n)
Table 1. Association between EGFR Mutations and Clinicopathological Characteristics in Lung Adenocarcinoma (n)

Variable	Over-all	EGFR mutations	Wild type	χ^2	P
Gender					
Male	64	23	41	7.3523	0.007
Female	56	34	22		
Age (yrs)					
<60	78	34	44	1.3664	0.242
≥ 60	42	23	19		
Smoking history					
Smokers	42	13	29	7.0950	0.008
Non-smokers	78	44	34		
Tumor size (cm)					
≤ 3	52	27	25	0.7199	0.396
>3	68	30	38		
Lymph node metastasis					
Yes	57	31	26	2.0644	0.151
No	63	26	37		
Differentiation					
Well	17	6	11	2.3978	0.302
Moderately	57	31	26		
Poorly	46	20	26		
TNM stage					
I-II	32	16	16	0.1094	0.741
III-IV	88	41	47		

EGFR: Epidermal growth factor receptor.

3 讨论

我国是一个多民族国家, 其中羌族人口大约有 32 万, 绵阳北川是全国唯一的羌族少数民族自治县, 茂县、理县、汶川等其他地区也散在分布有羌族。本研究选取绵阳北川地区的羌族肺腺癌患者为研究对象, 分析其 EGFR 基因的突变率及与临床特征的相关性。目前国内研究 EGFR 突变情况的对象多是汉族, 其次是维吾尔族, 尚无针对羌族的研究。我国幅员辽阔, 肺癌 EGFR 突变率在不同地区、不同人种间有一定的差异性^[10-13]。因此, 有必要根据地方

特色研究 EGFR 基因突变发生率, 为今后对 EGFR 抑制剂的选择提供临床依据。既往有研究显示, 亚洲肺癌患者的 EGFR 突变率高于欧美地区^[15], 而我国的汉族肺癌患者的 EGFR 突变率则高于维吾尔族^[11-12]。亚洲人群的 EGFR 突变率约为 48% ~ 63.3%^[16-17], 欧美地区的 EGFR 突变率约为 10%^[18]。王秀丽等^[12]的研究显示维吾尔族的 EGFR 突变率为 15.8%, 明显低于汉族患者 (突变率为 45.7%), 而与西方国家相接近。本研究发现, 绵阳北川地区羌族肺腺癌 EGFR 突变率为 47.5%, 明显高于维吾尔族的 EGFR 突变率, 而与亚洲人群和中国汉族人群的 EGFR 突变率大体一致, 该差异反映了不同民族间的肿瘤遗传学差异。

目前, 国内外有研究发现不同地区的 EGFR 突变位点存在一定的差异, 但总体上以 19、21 号外显子突变为主^[15]。国内大多研究^[12, 19-20]报道肺癌 EGFR 突变以 19 号外显子突变率较高。本次研究的人群为四川绵阳地区的羌族, 发现肺腺癌 EGFR 基因突变虽然仍以 19、21 号外显子突变为主, 但不同的是 21 号外显子突变率较 19 号外显子突变率稍高 (分别为 52.6%, 42.1%), 这与杨启英等^[21]报道青海地区和魏丹凤等^[22]报道四川成都地区的肺癌 EGFR 突变情况一致。有研究发现, 在 EGFR 基因中, 19 号外显子缺失突变的肿瘤较 21 号外显子突变的肿瘤对 TKIs 的反应更为敏感^[23-25]。该差异提示种族可能决定肿瘤遗传学背景的差异, 进而影响肿瘤患者的预后及对治疗的反应。

在本研究中, 通过分析肺腺癌 EGFR 突变状况及其与临床特征的关系, 我们发现绵阳北川地区羌族肺腺癌 EGFR 突变以女性、不吸烟患者为主, 而与患者的年龄、肿瘤大小、淋巴结有无转移、肿瘤分化程度、肿瘤分期等无明显直接关系, 这与既往研究^[26-30]总体上报道的肺腺癌 EGFR 突变状况相一致。综上所述, 本研究证实四川绵阳羌族肺腺癌的 EGFR 突变率较高, 以 19、21 号外显子突变为主, EGFR 突变率与性别、吸烟状况有关, 而与患者年龄、肿瘤大小、淋巴结有无转移、肿瘤分化程度、分期均无明显相关性。本研究是第一项针对少数民族羌族肺腺癌患者 EGFR 基因突变特点的研究, 初步显示羌族人群 EGFR 基因状态与汉族人群大体一致, 此结论需控制变量后, 扩大样本量进一步研究论证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉

及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 刘晓晴,曲莉莉. 精准医疗时代肺癌分子靶向治疗选择[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11):1140-1145.
- [3] 李鑫,汪嘉嘉,姚文秀. EGFR 抑制剂相关皮肤不良反应研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6):459-464.
- [4] Tin Tin S, McKeage MJ, Khwaounjoo P, et al. Incomplete uptake of EGFR mutation testing and its impact on estimation of mutation prevalence in patients with non-squamous NSCLC: A population-based study in New Zealand[J]. Cancer Epidemiol, 2018, 57:24-32.
- [5] Ryska A, Berzinec P, Brcic L, et al. NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):269.
- [6] Han Y, Zhang R, Lin G, et al. Quality Assessment of Reporting Performance for EGFR Molecular Diagnosis in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Oncologist, 2017, 22(11):1325-1332.
- [7] 姚云峰,王宝成,王俊. 酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的耐药机制[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6):981-984.
- [8] Yu X, Zhang X, Zhang Z, Lin Y, et al. First-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in 106 patients with compound EGFR-mutated lung cancer: a single institution's clinical practice experience[J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1):51.
- [9] Kelly D, Burke L, O'Brien C, et al. Co-occurrence of EGFR sensitising and resistance mutations at diagnosis in NSCLC[J]. Ir J Med Sci, 2019, 188(2):405-408.
- [10] 杨长绍,徐文滢,冯强,等. 云南不同地区非小细胞肺癌 EGFR 基因突变检测分析[J]. 西南国防医药, 2016, 26(1):4-6.
- [11] 杨媚,张莉,张建清,等. 新疆维吾尔族与汉族非小细胞肺癌 EGFR 突变的差异[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3):404-406.
- [12] 王秀丽,顾国民,袁静,等. 新疆维吾尔族肺腺癌患者表皮生长因子受体基因的多态性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9):31-33.
- [13] Soraas L, Stebbing J. Geographic variation in EGFR mutation frequency in lung adenocarcinoma may be explained by interethnic genetic variation[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(3):454-458.
- [14] 阿德娜依. 四川省阿坝州藏族羌族大骨节病的环境-遗传交互作用研究[D]. 北京:中央民族大学, 2015.
- [15] Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, et al. Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(2):163-167.
- [16] 陈灵锋,陈小岩,俞训彬. 非小细胞肺癌驱动基因突变与临床病理特征的关系[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(4):221-225.
- [17] Shi Y, Li J, Zhang S, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J]. PLoS One, 2015, 10(11):e0143515.
- [18] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676):1497-1500.
- [19] 罗凯,王金龙,王倩,等. 185 例华南地区非小细胞肺癌 EGFR 基因突变分析[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(4):452-457.
- [20] 谢飞,程德云,樊莉莉,等. 西南地区原发性肺腺癌患者 EGFR 基因突变率分析[J]. 四川医学, 2014, 35(5):624-626.
- [21] 杨启英,卢天龙. 青海地区非小细胞肺癌患者 EGFR 突变状态分析[J]. 青海医学院学报, 2015, 36(3):145-148.
- [22] 魏丹凤,郭元彪,王战豪等. 四川地区非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变分型与临床病理特征的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):915-919.
- [23] Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: The predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(4):612-623.
- [24] Memon AA, Zhang H, Gu Y, et al. EGFR with TKI-sensitive mutations in exon 19 is highly expressed and frequently detected in Chinese patients with lung squamous carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:4607-4613.
- [25] 卢建新,陈晓敏,陈作波. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因 19、21 外显子突变情况及其与患者临床病理特征、吉非替尼治疗后疗效相关性探讨[J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(8):1147-1148.
- [26] Li C, Fang R, Sun Y, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers[J]. PLoS One, 2011, 6(11):e28204.
- [27] Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(48):78985-78993.
- [28] Zhou J, Song XB, He H, et al. Prevalence and clinical profile of EGFR mutation in non-small-cell lung carcinoma patients in Southwest China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(3):965-971.
- [29] 赵静,高洁,郭李平,等. 754 例 I 期-III a 期可手术切除非小细胞肺癌患者 EGFR 和 KRAS 基因突变状态及其临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(9):317-622.
- [30] 王艳,吴如梦,夏晓冰,等. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变 274 例分析[J]. 中国药房, 2018, 29(20):2817-2820.