

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.009

❖ 临床研究 ❖

# 中国川东北地区非小细胞肺癌少见基因突变结果分析

贺丽萍<sup>1,2</sup>, 薛林峰<sup>1,2</sup>, 胡鑫<sup>1,2</sup>, 黄语嫣<sup>1,2</sup>, 任碧<sup>2</sup>, 张琴<sup>2</sup>, 蒋莉<sup>1</sup>

(1. 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科; 2. 川北医学院, 四川南充 637000)

**【摘要】目的:** 分析中国川东北地区非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者靶基因突变频率及罕见基因突变与临床病理特征及影像学特征间的关系。**方法:** 应用下一代基因测序技术 (NGS) 对 830 例 NSCLC 患者靶基因进行检测, 分析 131 例少见基因突变与临床病理及影像学特征的相关性。**结果:** 608 例 (73.3%) 患者携带基因突变, 其中少见突变 131 例, 占比 15.8%。KRAS 基因突变与男性、吸烟患者具有相关性 ( $P < 0.05$ )。携带 KRAS 突变患者多表现为无胸膜增厚、胸膜凹陷、血管侵犯及远处转移具有相关性 ( $P < 0.05$ )。ALK 突变在不吸烟女性腺癌患者且 D-二聚体升高中更为常见, 多无空泡征像 ( $P < 0.05$ )。HER2 基因突变与癌胚抗原 (CEA) 及淋巴单核比 (LMR) 水平具有相关性 ( $P < 0.05$ )。PIK3CA 突变倾向于腺癌患者 ( $P < 0.05$ )。BRAF 突变好发于肺上叶 ( $P < 0.05$ )。RET 突变与胸膜凹陷征具有相关性 ( $P < 0.05$ )。MET 突变与 LMR 相关 ( $P < 0.05$ )。ROS1 突变好发于年轻患者, 多表现为软组织密度影且无胸膜增厚 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 大多数肺癌患者至少存在一个基因突变, 个别患者存在共突变。部分基因突变有其独特的临床病理及影像特征, 值得临床关注。

**【关键词】** NSCLC; 少见突变; 临床特征; 影像特征

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A

## Analysis of rare gene mutations in non-small cell lung cancer in northeast Sichuan, China

HE Li-ping<sup>1,2</sup>, XUE Lin-feng<sup>1,2</sup>, HU Xin<sup>1,2</sup>, HUANG Yu-yan<sup>1,2</sup>, REN Bi<sup>2</sup>, ZHANG Qin<sup>2</sup>, JIANG Li<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the relationship between target gene mutation frequency, rare gene mutation and clinicopathological and imaging features in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in northeast Sichuan of China. **Methods:** The target genes of 830 patients with NSCLC were detected by next generation gene sequencing (NGS). The correlation between 131 rare gene mutations and clinicopathological and imaging features was analyzed. **Results:** 608 patients (73.3%) carried gene mutations, of which 131 were rare mutations, accounting for 15.8%. KRAS gene mutation was associated with male and smoking patients ( $P < 0.005$ ). Patients with KRAS mutation mostly showed no pleural thickening, pleural depression, vascular invasion and distant metastasis ( $P < 0.05$ ). ALK mutation was more common in non-smoking female adenocarcinoma patients with elevated D-dimer, and most of them had no cavitation signs ( $P < 0.05$ ). HER2 gene mutation was associated with carcinoembryonic antigen (CEA) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR) ( $P < 0.05$ ). PIK3CA mutations tended to be present in patients with adenocarcinoma ( $P < 0.05$ ). BRAF mutation was most common in the upper lobe of lung ( $P < 0.05$ ). Pleural depression was associated with RET mutation ( $P < 0.05$ ). MET mutations were associated with LMR ( $P < 0.05$ ). ROS1 mutation was more common in young patients with soft tissue density and without pleural thickening ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** There is at least one gene mutation in most patients with lung cancer and co-mutation in some patients. Some gene mutations have their unique clinical pathological and imaging features, which are worthy of clinical attention.

**【Key words】** NSCLC; Rare mutation; Clinical features; Imaging features

肺癌发病率逐年上升, 死亡率位居全球肿瘤之首<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌组织学类型。近年来肿瘤驱动基因异常突变在多种肿瘤类型中引起研究热议, 在肺癌中也得到广泛研究<sup>[2]</sup>。随着生物遗传学

的深入探索, NSCLC 的分子起源、信号转导途径和代谢过程取得极大进展, 继 EGFR 突变后, ALK、ROS1、HER2 等少见突变逐渐被识别, 奥希替尼、阿法替尼等靶向药物应运而生, 较传统化疗药物其针对性强、疗效可靠、不良反应少, 显著改善了患者预

基金项目: 四川省医学会项目 (2021HR24); 精准医学四川省重点实验室开放基金项目 (2022KF-03)

作者简介: 贺丽萍 (1998 -), 女, 硕士, 住院医师。E-mail: 15281712796@163.com

通讯作者: 蒋莉, 博士, 教授。E-mail: lanqiliy@163.com

后<sup>[3]</sup>。针对 NSCLC 患者进行驱动基因联合检测是精准靶向治疗的基础,与传统检测方法相比,二代测序技术 (Next-generation Sequencing Technology, NGS) 更能全面筛查多种基因突变,为临床个体化治疗提供可靠精准的靶向治疗方案。因此本研究旨在通过回顾性探讨少见基因突变与临床病理学特征及影像学特征的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 10 月川北医学院附属医院收治的 830 例行手术切除、支气管镜活检或经皮肺活检并于病理科确诊为 NSCLC 的患者为研究对象,患者确诊前均未接受放化疗、靶向免疫治疗。所有标本均经专业基因检测公司行肺癌相关基因检测。本研究经过医院医学伦理委员会的批准 (2023ER062-1)。

### 1.2 方法

从电子病历数据库中收集临床及病理数据, (1) 一般资料年龄、性别、体重指数、吸烟史、组织学分型; (2) 实验室指标: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil to lymphocyte count ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (Lymphocyte to monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值 (Platelet to lymphocyte ratio, PLR)、D-二聚体 (D-dimer, DD); (3) 影像学评估: 由两位有经验的影像科医师阅胸部 CT 并记录肿块位置分布 (上叶、中叶、下叶、肺门区)、结节密度 (磨玻璃密度、软组织密度、钙化)、胸膜凹陷征、胸腔积液、胸膜增厚、空泡征、肿瘤转移情况, 若结论不一致时, 则由上级医师进行分析进一步明确结果。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 不符合正态分布以 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用曼-惠特尼  $U$  检验或 Kruskal-Wallis  $H$  检验; 计数资料以 [ $n (%)$ ] 表示, 根据不同的数据特征及分析目的, 采用  $\chi^2$  检验、连续性修正  $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法。所有的检验方向为双侧。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 靶基因突变频率

本研究共 830 例 NSCLC 患者, 总体突变率达 73.3% (608 例), EGFR 477 例 (57.5%) 是最常见的突变类型, 其次为 KRAS 30 例 (3.6%)、ALK 28

例 (3.4%)、HER2 16 例 (1.9%)、PIK3CA 13 例 (1.6%)、BRAF 9 例 (1.1%)、MET 9 例 (1.1%)、RET 8 例 (1.0%)、ROS1 7 例 (0.8%)、NRAS 3 例 (0.4%)、KIT 3 例 (0.4%)、PDGFRA 2 例 (0.2%)、AKT 1 例 (0.1%)、MEK 1 例 (0.1%)、FGFR 1 例 (0.1%)。此外, 45 例 (5.4%) 存在共突变, 以 EGFR 中 19 例 (2.3%) 共突变最常见, 其次为 MET/EGFR 5 例 (0.6%)、MET/KRAS 1 例 (0.1%)、MET/PDGFRA 1 例 (0.1%)、ALK/EGFR 3 例 (0.4%)、ALK/NRAS 1 例 (0.1%)、ALK/KIT 1 例 (0.1%)、HER2/EGFR 4 例 (0.5%)、RET/EGFR 2 例 (0.2%)、ROS1/EGFR 1 例 (0.1%)、PIK3CA/EGFR 3 例 (0.4%)、PIK3CA/HER2 1 例 (0.1%)、PIK3CA/BRAF 1 例 (0.1%)、三突变 PIK3CA/PDGFRA/EGFR 1 例 (0.1%)、PIK3CA/AKT/EGFR 1 例 (0.1%)。131 例非 EGFR 少见突变患者中, 女性 53 例, 男性 78 例; 年龄 34 ~ 86 岁; 有吸烟史 63 例, 无吸烟史 68 例。腺癌 113 例 (86.3%), 鳞癌 17 例 (13.0%), 大细胞癌 1 例 (0.7%), I + II 期 19 例 (18.3%), III + IV 期 112 例 (81.7%)。见图 1。

### 2.2 KRAS 重排与临床、病理及影像学特征的关系

30 例 (3.6%) NSCLC 患者为 KRAS 突变, 13 例 KRAS G12C、6 例 KRAS G12A 突变、4 例 KRAS G12D、2 例 KRAS G12V、2 例 KRAS Q61L、1 例 KRAS G12P 位于外显子 2, 1 例 KRAS Q61H、1 例 KRAS Q61R 位于外显子 3。KRAS 基因突变与男性、吸烟患者具有相关性 ( $P < 0.05$ )。携带 KRAS 突变患者肺部影像特征不具有特异性, 多表现为无胸膜增厚、胸膜凹陷、血管侵犯、远处转移 ( $P < 0.05$ )。KRAS 突变组与非 KRAS 突变组患者在年龄、肿瘤家族史、BMI、组织学分型、临床分期、CEA 水平、炎症因子水平等方面均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见图 1、表 1 及表 2。

### 2.3 ALK 融合与临床、病理及影像学特征的关系

28 例 (3.4%) NSCLC 患者为 ALK 融合, 均为棘皮动物微管相关样蛋白 4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4, EML4)。其中 27 例均为腺癌, 另 1 例为大细胞癌。ALK 融合在女性、非吸烟者、腺癌、D-二聚体升高中更为常见, 且多无空泡征像 ( $P < 0.05$ )。值得注意的是其中 18 例患者存在胸腔积液, ALK 突变可能更易出现胸腔积液, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。ALK 融合与非 ALK 融合组患者在年龄、BMI、临床分期、转移情况、炎症因子水平等方面均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见图 1、表 1 及表 2。

2.4 HER2 与临床、病理及影像学特征的关系

HER2 基因突变 16 例(1.9%),其中基因扩增 1 例,外显子 20 突变 14 例(3 例 HER2 A771-Y772insYVMA、7 例 HER2 G770 Ala771insal、2 例 HER2 G776deliinsLC、1 例 HER2 G778-P780dup、1 例 HER2 Val777-G778ins),外显子 21 突变 1 例(HER2 R840Q),且 93.8% 均为腺癌,4 例 HER2 突变患者中同步 EGFR 突变,1 例同步 PIK3CA 突变。HER2 突变组 LMR 评分[3.90(3.02,4.61)]高于未突变组的[2.88(1.88,4.00)]。HER2 突变与 CEA 及 LMR 具有相关性( $P < 0.05$ ),但与年龄、BMI、NLR、PLR、组织学分型、临床分期、CEA 水平、转移情况等无显著相关性( $P > 0.05$ )。1 例患者 HER2 共存 PIK3CA 突变。见图 1、表 1 及表 2。

2.5 PIK3CA 与临床、病理及影像学特征的关系

13 例(1.6%)PIK3CA 基因发生突变。其中外显子 10 位点上 7 例 PIK3CA E542K、1 例 PIK3CA Q546L 突变,外显子 21 位点 3 例 PIK3CA H1047R、1 例 PIK3CA H1047Y 突变,1 例基因扩增。PIK3CA 突变常与 EGFR 或 KRAS 突变共存。7 例 PIK3CA 突变标本中,2 例协同 19 缺失,1 例协同 L858R 点突变,1 例存在 HER2 突变,1 例合并 BRAF 突变,另三重突变 PIK3CA 10 E542K/PDGFR 18 F837L/EGFR 21 L858R、PIK3CA 10 E542K/AKT1 4 E49K/21L858R 各 1 例。PIK3CA 突变倾向于腺癌患者( $P < 0.05$ ),但与年龄、BMI、炎症因子水平、组织学分型、临床分期、CEA 水平、转移情况等无显著相关性( $P > 0.05$ )。见图 1、表 1 及表 2。

2.6 BRAF、RET、MET、ROS1 与临床、病理及影像学特征的关系

9 例(1.1%)检测到 BRAF 突变。9 例患者中 8 例为腺癌,1 例为鳞癌。5 例 BRAF V600E 突变、1 例 BRAF G469A 突变、1 例 BRAF D594G 错义突变、1 例 BRAF Leu597Gln 突变,且突变位点均位于外显子 15,仅 1 例 BRAF G469A 突变位于外显子 11。8 例 BRAF 突变患者病灶位于肺上叶,BRAF 突变好发于肺上叶( $P = 0.034$ )。RET 融合 8 例(1.0%),包括 RET 扩增 3 例,KIF5B-RET 融合 1 例,13 号外显子 RET P766L 突变 1 例、RET Q781K 突变 1 例,16 号外显子 RET D925G 突变 1 例,10 号外显子 RET E616 突变 1 例。其中 1 例同步携带 19 缺失,1 例 RET 外显子 13 P766L 同步携带 L858R 点突变。进一步分析发现胸膜凹陷征与 RET 突变相关( $P < 0.05$ )。9 例(1.1%)MET 基因发生突变,其中 4 例为外显子 14 跳跃突变,2 例为基因扩增,1 例 MET 14 X1010H,1 例 MET 19 K1244E,1 例 MET 16 His1094Tyr。5 例 MET 突变患者同步携带 EGFR 突变。1 例 MET 共存 PDGFRA 突变。1 例合并 KRAS 突变。MET 突变组 LMR 评分高于无 MET 突变组{[4.22(3.02,10.20)] vs. [2.92(1.98,4.00)]},提示肿瘤患者中炎症水平较高。7 例(0.8%)NSCLC 患者检测到 ROS1 融合,包括 CD74-ROS1(1 例)、SLC34A2-ROS1(1 例),余 ROS1 融合由于检测方法等原因尚不知其具体突变位点,ROS1 突变患者好发于年轻患者,影像学常表现为软组织密度影且无胸膜增厚( $P < 0.05$ )。NRAS、KIT 各检测到 3 例,PDGFRA 检测到 2 例,AKT、MEK、FGFR 突变各检测到 1 例。见表 3。

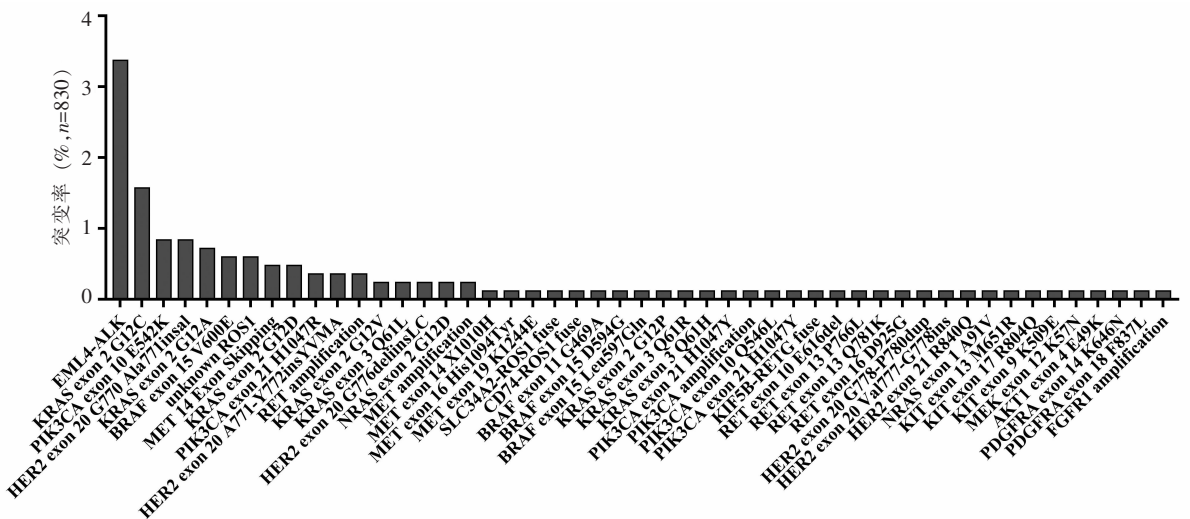


图 1 非 EGFR 少见基因突变率

表 1 NSCLC 少见基因突变与临床特征的关系(例)

临床特征	NSCLC 少见基因突变							
	ALK(n=28)	MET(n=9)	ROSI(n=7)	BARF(n=8)	KARS(n=30)	PIK3CA(n=13)	RET(n=8)	HER2(n=16)
性别								
女(n=53)	18	5	3	3	2	4	5	8
男(n=78)	10	4	4	6	28	9	3	8
$\chi^2$ 值	8.393	0.365	0.018	0.010	18.444	0.562	1.718	0.689
P 值	0.005	0.546	1.000	0.921	<0.001	0.559	0.268	0.427
年龄								
<60(n=57)	14	4	6	5	10	5	3	7
≥60(n=74)	14	5	1	4	20	8	5	9
$\chi^2$ 值	0.610	0.003	5.359	0.166	1.640	0.150	0.125	0.000
P 值	0.520	1.000	0.043	0.684	0.216	0.775	1.000	1.000
BMI(kg/m <sup>2</sup> )								
<25(n=94)	21	7	4	4	23	10	6	12
≥25(n=37)	7	2	3	5	7	3	2	4
$\chi^2$ 值	0.185	0.001	0.204	2.257	0.463	0.012	0.000	0.000
P 值	0.814	0.974	0.652	0.133	0.645	0.911	1.000	0.991
吸烟史								
无(n=68)	20	6	5	4	4	5	6	11
有(n=63)	8	3	2	5	26	8	2	5
$\chi^2$ 值	5.436	0.843	1.129	0.216	23.194	1.045	1.820	2.071
P 值	0.032	0.495	0.443	0.737	<0.001	0.386	0.277	0.187
吸烟指数								
<400(n=78)	22	8	5	5	5	7	6	12
≥400(n=53)	6	1	2	4	25	6	2	4
$\chi^2$ 值	5.353	2.271	0.434	0.000	29.693	0.194	0.845	1.808
P 值	0.029	0.132	0.701	1.000	<0.001	0.768	0.473	0.277
组织学分型								
腺癌(n=113)	27	8	6	8	25	7	8	15
鳞癌(n=17)	0	1	1	1	5	6	0	1
大细胞癌(n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0
$\chi^2$ 值	8.727	1.137	1.517	1.137	1.016	11.287	1.792	1.112
P 值	0.007	1.000	1.000	1.000	0.646	0.003	0.620	0.731
CEA								
正常(n=71)	15	4	4	7	18	7	4	3
升高(n=53)	11	5	3	2	11	5	4	11
$\chi^2$ 值	0.003	0.209	0.000	0.888	0.358	0.006	0.182	8.278
P 值	1.000	0.648	1.000	0.346	0.669	1.000	0.723	0.005
D-二聚体								
正常(n=54)	6	5	1	5	14	6	3	10
升高(n=71)	21	3	6	3	14	7	5	5
$\chi^2$ 值	5.741	1.396	2.728	1.396	0.853	0.084	0.085	4.110
P 值	0.027	0.282	0.237	0.282	0.391	1.000	1.000	0.053

表 2 NSCLC 少见基因突变与临床特征的关系 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

临床特征	NSCLC 少见基因突变							
	ALK	MET	ROSI	BARF	KARS	PIK3CA	RET	HER2
NLR	3.68(2.63,4.80)	2.73(1.72,6.59)	3.08(2.40,8.40)	3.57(1.58,4.65)	3.50(1.91,5.29)	3.96(3.47,5.74)	4.09(2.35,4.71)	4.22(2.40,8.52)
Z 值	-0.020	-1.165	-0.113	-1.260	-0.137	-0.712	-0.062	-1.047
P 值	0.984	0.244	0.910	0.208	0.891	0.476	0.95	0.295
LMR	2.96(1.99,3.60)	4.22(3.02,10.20)	2.28(1.88,4.79)	2.40(1.63,4.57)	2.72(1.76,4.18)	2.87(2.51,3.78)	3.25(2.10,4.75)	3.90(3.02,4.61)
Z 值	-1.188	-2.480	-0.343	-0.105	-1.161	-0.212	-0.399	-2.021
P 值	0.235	0.013	0.732	0.917	0.246	0.832	0.69	0.043
PLR	158.20 (129.78,205.60)	137.42 (113.02,182.11)	184.62 (133.33,241.12)	164.53 (117.55,277.62)	158.17 (103.59,264.36)	166.31 (125.50,219.38)	165.36 (103.94,182.27)	271.13 (155.80,274.63)
Z 值	-0.584	-1.692	-0.686	-0.614	-0.238	-0.200	-0.538	-1.430
P 值	0.559	0.091	0.493	0.539	0.812	0.841	0.590	0.153

表3 NSCLC 少见基因突变与影像特征的关系(例)

临床特征	NSCLC 少见基因突变							
	ALK( <i>n</i> = 28)	MET( <i>n</i> = 9)	ROSI( <i>n</i> = 7)	BARF( <i>n</i> = 8)	KARS( <i>n</i> = 30)	PIK3CA( <i>n</i> = 13)	RET( <i>n</i> = 8)	HER2( <i>n</i> = 16)
肿块位置								
上叶( <i>n</i> = 63)	13	4	3	8	18	4	1	8
中叶( <i>n</i> = 8)	2	0	1	0	2	2	0	0
下叶( <i>n</i> = 49)	10	4	3	0	9	5	6	6
肺门区( <i>n</i> = 94)	3	1	0	1	1	2	1	2
$\chi^2$ 值	0.714	0.767	1.698	7.734	2.715	4.318	5.795	1.226
<i>P</i> 值	0.890	0.877	0.611	0.034	0.446	0.179	0.089	0.806
结节密度								
磨玻璃密度( <i>n</i> = 3)	1	0	0	1	0	0	0	1
软组织密度( <i>n</i> = 122)	25	9	5	8	30	13	8	15
钙化( <i>n</i> = 5)	2	0	2	0	0	0	0	0
$\chi^2$ 值	2.051	0.345	7.496	3.226	1.470	0.231	0.429	1.900
<i>P</i> 值	0.267	1.000	0.030	0.227	0.644	1.000	1.000	0.408
胸膜凹陷								
无( <i>n</i> = 61)	13	2	3	7	22	5	0	5
有( <i>n</i> = 70)	15	7	4	2	8	8	8	11
$\chi^2$ 值	0.000	2.301	0.041	3.784	11.206	0.381	7.425	1.718
<i>P</i> 值	1.000	0.174	1.000	0.081	0.001	0.574	0.007	0.285
胸膜增厚								
无( <i>n</i> = 62)	11	3	7	3	20	7	3	6
有( <i>n</i> = 68)	17	6	0	6	10	6	5	10
$\chi^2$ 值	1.011	0.300	8.114	0.799	5.628	0.219	0.335	0.760
<i>P</i> 值	0.394	0.497	0.005	0.497	0.022	0.772	0.720	0.433
胸腔积液								
无( <i>n</i> = 69)	10	7	2	6	20	6	4	8
有( <i>n</i> = 61)	18	2	5	3	10	7	4	8
$\chi^2$ 值	4.320	1.423	1.784	0.717	2.892	0.278	0.032	0.069
<i>P</i> 值	0.054	0.172	0.252	0.500	0.099	0.771	1.000	1.000
空泡								
无( <i>n</i> = 102)	27	7	6	6	21	9	4	12
有( <i>n</i> = 29)	1	2	1	3	9	4	4	4
$\chi^2$ 值	7.122	0.000	0.002	0.178	1.396	0.192	2.309	0.000
<i>P</i> 值	0.009	1.000	0.963	0.673	0.316	0.661	0.129	1.000
纵膈侵犯								
无( <i>n</i> = 51)	11	4	1	6	12	5	4	6
有( <i>n</i> = 79)	17	5	6	3	18	8	4	10
$\chi^2$ 值	0.000	0.000	1.931	1.942	0.010	0.004	0.415	0.023
<i>P</i> 值	1.000	1.000	0.245	0.163	1.000	1.000	0.711	1.000
血管侵犯								
无( <i>n</i> = 111)	24	7	6	8	29	9	7	13
有( <i>n</i> = 17)	3	2	1	1	0	4	1	3
$\chi^2$ 值	0.003	0.096	0.000	0.000	4.348	2.338	0.000	0.087
<i>P</i> 值	0.956	0.756	1.000	1.000	0.037	0.126	1.000	0.768
远处转移								
无( <i>n</i> = 52)	9	2	1	4	17	5	3	7
有( <i>n</i> = 79)	19	7	6	5	13	8	5	9
$\chi^2$ 值	0.848	0.573	1.994	0.000	4.682	0.009	0.017	0.125
<i>P</i> 值	0.392	0.449	0.243	1.000	0.035	1.000	1.000	0.788

### 3 讨论

本研究通过检测 830 例 NSCLC 患者靶基因突变频率,分析非 EGFR 少见基因突变与临床病理及影像特征间的关系。结果显示 NSCLC 最常见的突变位点是 EGFR,与 Li 等<sup>[4]</sup>研究结果一致,相较于既往研究<sup>[5]</sup>突变率升高,可能得益于医疗水平的提升及检测方法的改善。研究<sup>[4]</sup>发现 KRAS 基因突变多见于男性、吸烟者、血清肿瘤标志物水平高的晚期

患者。分析结果发现 KRAS 重排非常发生在男性、吸烟且吸烟指数较高患者中,与既往研究结果稍有出入。KRAS 基因突变型比野生型发生转移的概率更小,提示突变型患者临床分期可能较早。一旦发现 KRAS 驱动基因阳性突变,应及时靶向治疗,早期获益。研究<sup>[4]</sup>发现 PIK3CA 突变常见于老年、中心性浸润性腺癌患者。本研究同样发现 PIK3CA 突变倾向于腺癌患者。文献报道<sup>[6]</sup>BRAF 突变好发于女性和非吸烟者晚期肺腺癌患者中,NSCLC 患者的

BRAF 突变率为 2.8%, V600、G469 是其最常见的两种突变类型。Mendoza 等<sup>[7]</sup>发现 BRAF V600 易并发胸腔内转移,而 II、III 类肺癌(非 V600 突变)患者易并发腹内转移。本研究发现 5 种 BRAF 突变,突变率仅 1.1%, BRAF 突变率较低,66.7% 处于晚期,但本研究证实 BRAF 突变好发于肺上叶,推测 BRAF 突变恶性程度较高,可能易发生转移,早期发现病灶至关重要。研究<sup>[8]</sup>表明,肿瘤含磨玻璃成分越高,EGFR 突变增高,结节密度可能是基因突变的重要预测因子。但本研究发现罕见基因突变患者影像特征基本不具备特征性,显然,定性特征基于观察者的主观判断,无法对肿瘤异质性进行量化,但影像学组学的力量不可忽视。文献<sup>[9]</sup>报道 KRAS、BRAF 和 PIK3CA 突变与 EGFR-TKI 的疗效、转移或总生存期有关,但本研究未发现其与转移的相关性,后续可随访进一步验证药物疗效及生存期。

ALK、RET、ROS1 和 MET 突变是 NSCLC 患者中罕见基因突变,克唑替尼、凡德他尼、恩曲替尼或沃利替尼治疗有效<sup>[10-11]</sup>。既往研究报道约 3%~8% 的 NSCLC 患者可能发生 ALK 基因重排<sup>[2]</sup>。Bergethon 等<sup>[12]</sup>研究显示 NSCLC 患者 ROS1 和 RET 融合发生率约 1%~2%。本研究显示 ALK、ROS1、MET、RET 融合发生率均较低,可能与人口结构或地区、地理环境差异有关。本研究发现 ALK 突变常发生在女性、非吸烟者、腺癌、D-二聚体升高的患者中,多无空泡征像,与 Zhao 等<sup>[13]</sup>研究较一致。既往报道<sup>[14]</sup>NSCLC 基因突变组 D-二聚体水平明显升高,且多基因突变组 D-二聚体水平最高,但其相关作用机制尚不明确,不排除与实体肿瘤血管生成过程可造成凝血及纤溶系统的功能紊乱相关。肥胖患者罹患肿瘤风险总体升高,有研究发现低 BMI 组,ALK 阳性比例更低<sup>[15]</sup>。本研究尚未发现基因突变与 BMI 的相关性,可能与人群基线特征、研究设计类型相关。RET、ROS1 融合基因好发于年轻、无吸烟史及肺腺癌患者中<sup>[12,16]</sup>。本研究结果中,胸膜凹陷征与 RET 突变相关。ROS1 突变患者好发于肺 CT 为软组织密度影而无胸膜增厚的年轻患者。既往研究<sup>[17]</sup>发现 HER2 突变在女性、非吸烟者、亚洲人群和腺癌患者中更常见,但本研究未发现 HER2 突变与上述临床特征具有相关性,仅发现突变与 CEA 及 LMR 水平相关,且 MET 突变同样与 LMR 相关。临床常见指标 NLR、LMR、PLR,可用于肿瘤等多种炎症损伤疾病的评估及预后预测<sup>[18]</sup>,该结果可能提示 MET、HER2 突变型患者炎症水平较高,且预后较差。LMR 与恶性肿瘤间的关系可通过肿瘤相关巨噬细胞及肿瘤浸润淋巴细胞来解释,两者调控机体免疫细胞表型、体液免疫与细胞免疫参与肿瘤的进展。但目前仍缺乏较为完善的评估体系,其具体作

用机制仍有待探索。研究<sup>[19]</sup>表明,针对一线含铂药物化疗的晚期 NSCLC 患者,治疗前后 NLR、PLR 的变化与其无进展生存期有关,但本研究未发现突变与 NLR、PLR 有任何相关性,后期可进一步探寻治疗前后水平,验证炎症指标与生存期的相关性。多基因共突变在 NSCLC 患者中并不罕见。既往研究<sup>[20]</sup>表明 EGFR、ALK、RET 和 ROS1 等肺癌基因突变存在互斥反应。但另有研究者<sup>[21]</sup>发现,肺癌患者存在协同突变。共存基因突变多发生在点突变类型间,融合突变率低,是否参与协同突变及此类患者的临床转归值得追踪。目前双突变患者的治疗尚没有达成共识,精准治疗的有效性、安全性仍在研究。NSCLC 患者基因共突变发生机制及靶向药物疗效有待进一步探索。

综上,本研究探讨了中国川东北地区 830 例 NSCLC 少见靶基因突变状态。大多数肺癌患者至少存在一个基因突变,个别患者存在共突变。部分基因突变有其独特的临床病理及影像特征,NGS 是一种可靠、有效的基因检测方法,多驱动基因联合检测有助于指导患者早期诊断、靶向治疗、判断预后,值得临床关注。本研究部分少见突变例数为个位数,可能存在选择偏倚等不足,研究结果尚不具有结论性意义。针对不同、复杂的基因突变患者,为制定特异性靶向治疗方案,仍需要进一步纳入大样本、多中心研究去进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma[J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(7): e342-e351.
- [3] Saito M, Suzuki H, Kono K, et al. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy[J]. Surgery Today, 2018, 48(1): 1-8.
- [4] Li D, Ding L, Ran W, et al. Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in Eastern China: a study of 884 patients based on NGS in a single institution[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(9): 2580-2589.
- [5] Xu J, He J, Yang H, et al. Somatic mutation analysis of EGFR, KRAS, BRAF and PIK3CA in 861 patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers, 2011, 10(2): 63-69.
- [6] Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts[J]. British Journal of Cancer, 2014, 110(11): 2812-2820.
- [7] Mendoza DP, Dagogo-Jack I, Chen T, et al. Imaging characteristics of BRAF-mutant non-small cell lung cancer by functional class[J]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2019, 129: 80-84.

- [8] 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]. *European Radiology*, 2016, 26(10):3660-3668.
- [9] Hu W, Liu Y, Chen J. Concurrent gene alterations with EGFR mutation and treatment efficacy of EGFR-TKIs in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25046-25054.
- [10] Nagasaka M, Ohe Y, Zhou C, *et al.* TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors[J]. *Future Oncology*, 2023, 19(2):123-135.
- [11] Li A, Chen HJ, Yang JJ. Design and rationale for a phase II, randomized, open-label, two-cohort multicenter interventional study of osimertinib with or without savolitinib in de novo MET aberrant, EGFR-mutant patients with advanced non-small-cell lung cancer: the FLOWERS trial[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2023, 24(1):82-88.
- [12] Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, *et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(8):863-870.
- [13] Zhao R, Zhang J, Han Y, *et al.* Clinicopathological features of ALK expression in 9889 cases of non-small-cell lung cancer and genomic rearrangements identified by capture-based next-generation sequencing: a Chinese retrospective analysis[J]. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2019, 23(3):395-405.
- [14] 常芳群. 非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体水平与多基因突变的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- [15] 叶海潮. 体重指数评估晚期非小细胞肺癌生存预后价值的回顾性队列研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2020.
- [16] Lin C, Wang S, Xie W, *et al.* The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2015, 16(7):1019-1028.
- [17] Xu F, Yang G, Xu H, *et al.* Treatment outcome and clinical characteristics of HER2 mutated advanced non-small cell lung cancer patients in China[J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(3):679-685.
- [18] 印海林, 李爱峰, 蔺梅. 淋巴细胞与单核细胞比值联合格拉斯哥预后评分对晚期肺癌预后的预测价值[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(2):101-104.
- [19] 秦垠. 治疗前后中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)水平变化与晚期非小细胞肺癌患者预后及化疗疗效相关性的研究[D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [20] Gainor JF, Varghese AM, Ou SHI, *et al.* ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(15):4273-4281.
- [21] Qiu T, Zhang F, Li W, *et al.* Concurrent presence of ALK rearrangement and MET mutation in lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2019, 14(2):e42-e44.

(收稿日期:2023-09-17)

修回日期:2023-11-15)

(上接第468页)

## 参考文献

- [1] 王从过, 唐珊珊, 马晶晶, 等. 长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的有效性及安全性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(10):1372-1376, 1382.
- [2] 程越, 邵腾飞, 黄丽丽, 等. 血小板功能实验预测氯吡格雷用于缺血性卒中二级预防的有效性和安全性分析[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(6):574-580.
- [3] Guo C, Bai Q, Zhao Z, *et al.* Recombinant tissue-type plasminogen activator study of wake-up ischemic strokes guided by rapid MRI[J]. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2019, 48(1-2):85-90.
- [4] Wu T, Li P, Sun D. Assessing the clinical efficacy of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2020, 20(12):7781-7786.
- [5] Montalván Ayala V, Rojas Cheje Z, Aldave Salazar R. Controversies in cerebrovascular disease: high or low doses of recombinant tissue plasminogen activator to treat acute stroke? A literature review[J]. *Neurologia*, 2022, 37(2):130-135.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [7] 潘彦波. 动脉溶栓和动静脉联合溶栓及机械取栓治疗急性脑梗死的比较分析[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(9):86.
- [8] Miyamoto Y, Aso S, Iwagami M, *et al.* Expanded indication for recombinant tissue plasminogen activator from 3 to 4.5 h after onset of stroke in Japan[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020, 29(12):105341.
- [9] 胡迪, 张克忠. 不同剂量 rt-PA 治疗急性轻型缺血性脑卒中的临床疗效与安全性分析[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(1):41-48.
- [10] Zhang S, Wang D, Li L. Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) effectively restores neurological function and improves prognosis in acute ischemic stroke[J]. *American Journal of Translational Research*, 2023, 15(5):3460-3467.
- [11] 李威娜. 阿替普酶静脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者凝血功能及炎性因子的影响[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(1):50-51, 54.
- [12] 哈玲梅, 杨丽荣, 张赛, 等. 疏通注射液联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血液流变学的影响[J]. *中国医药*, 2020, 15(3):378-382.
- [13] 施学松. 阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者氧化应激相关因子水平和神经功能的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(1):39-42.
- [14] Luo Y, Li J, Huang L, *et al.* Safety and efficacy of a new modified intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) regimen in Chinese patients with acute ischemic stroke: a descriptive retrospective cohort study with subgroup-analysis of different rt-PA dose[J]. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 2022, 101:244-251.

(收稿日期:2023-12-10)

修回日期:2024-01-20)