

网络出版时间: 2019-5-30 10:51 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190527.1649.022.html>

TP53/EGFR 基因共突变对 肺腺癌患者 EGFR-TKIs 疗效的影响

张乾坤 郝吉庆

摘要 目的 探讨 TP53/EGFR 基因共突变对肺腺癌(LUAD)患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)疗效的影响。方法 回顾性分析 TP53/EGFR 基因共突变晚期 LUAD 患者临床病理资料,分析其临床特征与 TP53/EGFR 基因突变的关系,并进行生存分析。采用多因素 Cox 回归模型分析 TP53/EGFR 基因共突变与 EGFR-TKIs 疗效及预后关系。结果 100 例 LUAD 患者中,TP53/EGFR 基因共突变 44 例,突变率 44.0%(44/100)。一线接受 EGFR-TKIs 治疗单纯表皮生长因子受体(EGFR)基因突变 LUAD 患者的无进展生存时间(PFS)较 TP53/EGFR 基因共突变 LUAD 患者显著延长($P < 0.05$)。单纯 EGFR 基因突变 LUAD 患者的 EGFR-TKIs 客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)高于 TP53/EGFR 基因共突变 LUAD 患者。结论 TP53 基因突变与 EGFR 基因突变的 LUAD 患者使用 EGFR-TKIs 的疗效有一定相关性。

关键词 EGFR; TP53; EGFR-TKIs; 疗效

中图分类号 R 730.53

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)06-0967-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.06.028

在全球范围内,肺癌是发病率及死亡率较高的一种恶性肿瘤^[1],其中非小细胞肺癌占肺癌的 80%

2019-04-16 接收

基金项目:安徽省 2018 年度重点研究与开发计划项目(编号:1804h08020240)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥 230022

作者简介:张乾坤,男,硕士研究生;

郝吉庆,女,副教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: ayfy_hjq@163.com

~85%,目前,在非小细胞肺癌的治疗模式中对于驱动基因的研究越来越普遍。多项临床研究^[2]显示,与传统的含铂两药联合方案相比,在客观缓解率(objective response rate, ORR)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)等方面,第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)一线治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变型晚期肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)具有显著优势。然而,最新研究^[3]显示,约 20%~30% EGFR 基因突变型的患者会对 EGFR-TKIs 产生原发性耐药。因此,如何选择相关分子生物标志物来预测 EGFR-TKIs 疗效并指导后续治疗显得尤为重要。该研究主要通过检测 EGFR 基因突变型晚期 LUAD 患者组织中 TP53 基因的表达,分析 TP53 基因在 EGFR 基因突变型晚期 LUAD 患者中的表达及临床特征的关系,并探讨其对 EGFR-TKIs 疗效的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院、安徽省第二人民医院、安徽省胸科医院 2017 年 1 月~2018 年 8 月期间 100 例一线接受一代 EGFR-TKIs(如厄洛替尼、吉非替尼或埃克替尼)治疗晚期 LUAD 患者的临床住院病历资料。纳入标准:①所有患者均经组织学、细胞学确诊为腺癌,同时为ⅢB 期~Ⅳ期或手术后复发的患者;②患者确诊

Expression of NET-1 was correlated with TNM stage, lymph node metastasis, vessel invasion, and liver metastasis($P < 0.05$). The median survival time in positive group and negative group were 299 days(95% CI: 230.07 ~ 303.93) and 387 days(95% CI: 279.16 ~ 335.82), $P = 0.031$. The expression of NET-1 was obviously correlated with the prognosis of colorectal cancer tissues($RR = 2.092$, $P = 0.002$). **Conclusion** NET-1 plays an important role in the occurrence and development of colorectal cancer and is also significantly associated with the survival time, so it is a potential biological indicator of colorectal cancer.

Key words NET-1; colorectal neoplasms; RT-PCR; Western blot; immunohistochemistry; clinical significance; prognostic

EGFR 基因突变阳性; ③ 患者年龄 ≥ 18 岁; ④ 未合并其他系统严重疾病者; ⑤ 确诊前未接受抗肿瘤治疗。排除标准: ① 患者缺乏可评价病灶; ② 当前患者合并其他恶性肿瘤; ③ 患者各项临床及病理学资料缺失; ④ 主要脏器功能存在严重障碍的患者; ⑤ 患者存在心、肝、肾等器官功能损害等其他疾病; ⑥ 随访期间死于其他疾病; ⑦ 既往有明确的精神药物滥用且无法戒除或精神障碍史。临床资料包括年龄、性别、吸烟状态、临床分期等。TNM 采用 2018 年美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC) 最新分期(第 8 版)中的标准。未吸烟定义: 一生吸烟数 ≤ 100 支。本研究经研究者所在单位安徽医科大学第一附属医院伦理学委员会批准。

1.2 基因检测 采用二代测序方法(next generation sequencing, NGS)。100 例标本来源全部为组织样本。

1.3 治疗方法 按非小细胞肺癌《NCCN 临床实践指南》(2017 年第 4 版)和《原发性肺癌诊疗规范》(2017 年版)并根据 EGFR 基因突变结果选择靶向治疗方案,对接受 EGFR-TKIs 靶向治疗患者的定义为至少接受 28 d 第一代 EGFR-TKIs 的标准治疗;至少有 1 个可测量病灶,根据实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 定义的可测量病灶为靶病灶;接受 EGFR-TKIs 治疗的患者均为 IIIB 期或 IV 期。治疗过程中定期检测患者血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、心电图及影像学。

1.4 疗效评价及随访 采用 RECIST 1.1 版,疗效判定包括: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progression disease, PD)。疾病控制率(disease control rate, DCR)包括 CR、PR 和 SD。ORR 包括 CR 和 PR。首次服药后 28 d,以后每 2 个月复查行 CT 影像学检查进行疗效评价,记录以随访截止日期内最佳疗效为准。生存指标: PFS 定义为 EGFR-TKIs 治疗开始至疾病进展的时间。所有患者通过定期来院或电话随访,随访开始时间为 2017 年 1 月,最短随访时间 1 个月,最长 19 个月。随访截止日期为 2018 年 9 月 1 日。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验分析,采用 Kaplan-Meier 法进行 PFS 生存分析,并绘制生存曲线,采用 Log-rank 进行生存差别比较,利用多因素 Cox 回归模型

分析 TP53 基因突变与 EGFR-TKIs 之间的预后关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TP53/EGFR 基因共突变 LUAD 患者的临床病理特征 本研究共纳入 100 例临床接受 EGFR-TKIs 靶向治疗患者,并进行随访,随访率为 100%。随访时间范围 1 个月 ~ 19 个月,中位随访时间 16 个月。年龄范围 35 ~ 83 岁,中位年龄 60 岁;男性 52 例(52.0%),女性 48 例(48.0%);吸烟者 45 例(45.0%),不吸烟者 55 例(55.0%);III B 期 48 例(48.0%),IV 期 54 例(52.0%)。TP53 基因突变 44 例(44.0%),其中男性 23 例(52.3%),女性 21 例(47.7%);吸烟者 20 例(45.5%),不吸烟者 24 例(55.5%);III B 期 21 例(47.7%),IV 期 23 例(52.3%)。TP53 基因突变与年龄、性别、吸烟、临床分期、EGFR 基因突变状态之间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 TP53/EGFR 基因共突变 LUAD 患者的临床病理特征

参数	例数 (n=100)	TP53 基因		χ^2 值	P 值
		突变型 (n=44)	野生型 (n=56)		
性别					
男	52	23	29	0.002	0.961
女	48	21	27		
年龄(岁)					
≤ 60	47	21	26	0.017	0.897
> 60	53	23	30		
吸烟史					
不吸烟	55	24	31	0.007	0.935
吸烟	45	20	25		
TNM 分期					
III B	48	24	24	1.349	0.246
IV	52	20	32		
EGFR 突变类型					
外显子 19 缺失突变	46	20	26	0.051	0.975
外显子 21 L858R 突变	39	17	22		
非 19/21 外显子突变	15	7	8		
疗效					
CR	0	0	0	8.429	0.015
PR	34	10	24		
SD	46	20	26		
PD	20	14	6		

2.2 EGFR 基因突变 LUAD 患者的 EGFR、TP53 基因突变分布情况 100 例 EGFR 基因突变 LUAD 患者,44 例为 TP53 突变型患者(44.0%)。EGFR 基因行亚组分类,A 组:外显子 19/21 突变组 85 例

(85.0%),包括第19外显子缺失突变46例(46.0%),第21外显子L858R突变39例(39.0%);B组:非19/21外显子突变组15例(15.0%),包括少见突变13例(13.0%)和多重突变2例(2.0%)。TP53/EGFR基因共突变在EGFR第19/21外显子中多见(37/44,84.1%)。观察到TP53基因第5外显子和第7外显子突变与EGFR基因突变有着明显关联,特别是TP53基因第5外显子在EGFR基因第21外显子突变较多见。见图1。

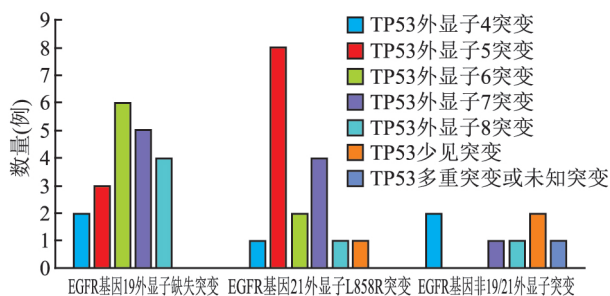


图1 EGFR基因突变LUAD患者EGFR、TP53基因外显子突变分布情况

2.3 TP53/EGFR基因共突变LUAD患者的EGFR-TKIs疗效及多因素生存分析 100例接受EGFR-TKIs靶向治疗晚期LUAD患者,无CR患者,34例(34.0%) PR,46例(46.0%) SD,20例(20.0%) PD。远期疗效:PFS为1个月~15个月,中位PFS为6个月。TP53/EGFR基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗的ORR和DCR均低于单纯EGFR基因突变患者,差异有统计学意义($P=0.035$; $P=0.009$),见表2。Kaplan-Meier生存分析表明:①TP53/EGFR基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗的PFS比单纯EGFR基因突变LUAD患者缩短,其中位PFS分别为3个月和13个月,差异有统计学意义($P<0.001$),见表2、图2A;②TP53/EGFR基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗的PFS与EGFR基因突变类型无关($P=0.892$)。其中,TP53/EGFR19/21外显子基因共突变与TP53/EGFR非19/21外显子基因共突变LUAD患者的中位PFS分别为3个月和5个月,差异无统计学意义($P=0.337$),见图2B。把LUAD患者的PFS作为因变量,年龄、吸烟史、TNM分期、EGFR基因、TP53基因等因素作为自变量,多因素分析表明TP53基因是接受EGFR-TKIs治疗PFS的独立预测因素($P<0.001$)。见表3。

表2 TP53基因对EGFR基因突变LUAD患者EGFR-TKIs疗效的影响

疗效	例数 (n=100)	EGFR突变型/TP53 突变型(n=44)	EGFR突变型/TP53 野生型(n=56)	P值
CR	0	0	0	—
PR	34	10	24	—
SD	46	20	26	—
PD	20	14	6	—
ORR%	34.0	22.7	42.9	0.035
DCR%	80.0	68.2	89.3	0.009

表3 多因素分析TP53/EGFR基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗的预后因素

因素	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)
吸烟史	0.003	0.256	0.000	0.991	1.003	0.607 ~ 1.657
年龄	0.001	0.022	0.002	0.969	1.001	0.959 ~ 1.045
TNM分期	0.225	0.258	0.760	0.383	1.252	0.755 ~ 2.077
EGFR基因	0.026	0.174	0.023	0.880	1.027	0.730 ~ 1.444
TP53基因	2.037	0.317	41.394	0.000	7.664	4.121 ~ 14.253

3 讨论

目前,EGFR-TKIs已广泛应用于EGFR基因突变的非小细胞肺癌患者中^[4]。但在临床实际治疗中,并非所有EGFR基因突变患者都能从EGFR-TKIs治疗中获益,患者不可避免地出现原发性或继发性耐药。因此,有必要寻找一些生物标志物来判定EGFR-TKIs的疗效预测指标,使更多患者从中获益。

TP53基因突变在肺癌和肺癌高风险个体的样本中被经常发现,并被认为是肺癌的疗效或预后预测标志物^[5]。关于野生型TP53基因的抑癌作用和突变型TP53基因的致癌作用已被广泛认可^[6]。Halvorsen et al^[7]研究表明TP53基因突变主要是错义突变。TP53基因在EGFR野生型和突变型LUAD中的突变率分别为34.4%和25.9%^[8]。而本研究则显示晚期LUAD患者发生EGFR基因突变时,突变大多在EGFR基因第19、21外显子,且TP53基因突变率为44.0%。同时发现EGFR基因第19外显子缺失突变常不发生TP53基因突变,并且TP53基因第5外显子和第7外显子突变与EGFR基因突变有着明显关联,特别是TP53基因第5外显子在EGFR基因第21外显子上突变较多见。回顾性研究^[9]表明,在肺癌患者中,约有50%的患者存在TP53/EGFR基因共突变。Jiao et al^[10]、VanderLaan et al^[11]认为TP53基因野生型非小细胞肺癌患者预

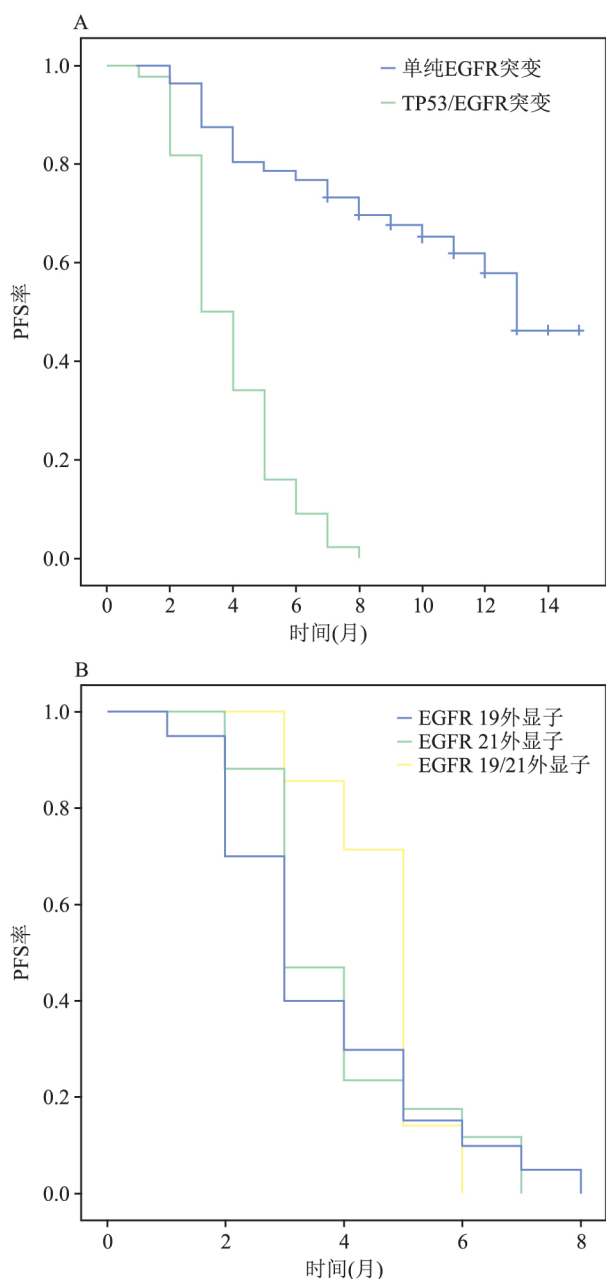


图2 EGFR基因单独突变及与TP53/EGFR

基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗后的PFS生存曲线

A: EGFR基因单独突变及与TP53/EGFR基因共突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗后PFS的差异; B: TP53基因突变伴不同类型EGFR基因突变LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗后PFS的差异

后较佳,TP53基因突变是晚期非小细胞肺癌的负性预后因素,不同的外显子突变具有不同的预后价值。结合EGFR基因突变,可以更好地预测晚期非小细胞肺癌患者的预后。

本研究表明TP53/EGFR基因共突变患者的ORR和DCR明显低于单纯EGFR基因突变患者,分别为22.7% vs 42.9% ($P = 0.035$); 68.2% vs 89.3% ($P = 0.009$),差异有统计学意义。说明

TP53基因突变可明显降低EGFR基因突变的LUAD患者TKIs疗效。同时生存分析表明:接受EGFR-TKIs治疗的TP53/EGFR基因共突变LUAD患者的PFS相比TP53基因野生型患者明显缩短,且TP53/EGFR基因共突变的LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗的PFS与EGFR基因突变类型无关,提示TP53基因可能是EGFR-TKIs疗效的预测指标。本研究多因素COX比例风险回归模型分析显示,TP53基因是EGFR基因突变型晚期LUAD患者接受EGFR-TKIs治疗PFS的独立预测因素($P < 0.001$),因此TP53基因可能是EGFR基因突变的LUAD患者使用EGFR-TKIs的PFS的独立预测因子。Canale et al^[3]、Bria et al^[12]认为TP53基因突变对预后有预测价值,TP53基因突变与更差的预后有关。此外接受EGFR-TKIs治疗的TP53/EGFR基因共突变患者,相对于单纯EGFR基因突变的患者,DCR相对较差(70% vs 88%),特别是同时存在EGFR基因19缺失突变和TP53基因第8号外显子突变的患者^[2]。在Labbé et al^[13]研究中,当只比较TP53基因错义突变和TP53基因野生型时,对于TP53/EGFR基因共突变的非小细胞肺癌患者,接受EGFR-TKIs一线治疗时PFS明显缩短($HR = 1.91$, 95% CI : 1.01 ~ 3.60, $P = 0.04$),这与本研究结果是一致的。当肿瘤抑制基因和驱动基因发生共同突变时,存在对一线EGFR-TKIs的总体反应率较低以及较短的PFS的趋势,这与EGFR-TKIs产生原发性耐药的倾向有关,尤其是TP53基因的错义突变会导致EGFR-TKIs疗效较差^[13]。本研究的不足之处:作为回顾性研究,样本量较小,选择偏倚不能除外。有待后续扩大样本量、开展前瞻性研究以进一步证实。

综上所述,本研究探讨了TP53/EGFR基因共突变对一线接受EGFR-TKIs治疗的LUAD患者疗效及预后的影响,发现TP53基因突变与EGFR-TKIs疗效相关,因此TP53基因在EGFR基因突变LUAD患者中,可能是预测EGFR-TKIs疗效的指标。

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] Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis [J]. Chest, 2016, 149(6): 1384-92.
- [3] Canale M, Petracci E, Delmonte A, et al. Impact of TP53 muta-

- tions on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors [J]. *Clin Cancer Res* 2017 ,23(9): 2195–202.
- [4] Ettinge D S ,Wood D E ,Akerley W ,et al. Nccn guidelines insights: non-small cell lung cancer ,version 4. 2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ,14(3): 255–64.
- [5] Gao W ,Jin J ,Yin J ,et al. KRAS and TP53 mutations in bronchoscopy samples from former lung cancer patients[J]. *Mol Carcinog* , 2017 ,56(2): 381–8.
- [6] 卞春安 李忠佑 ,许有涛 等. 突变型 P53 蛋白在肺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国肺癌杂志* 2015 ,18(1): 23–8.
- [7] Halvorsen A R ,Silwal-Pandit L ,Meza-Zepeda L A ,et al. TP53 mutation spectrum in smokers and never smoking lung cancer patients[J]. *Front Genet* 2016 ,7: 85.
- [8] Molina-Vila M A ,Bertran-Alamillo J ,Gasco A ,et al. Nondisruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res* , 2014 ,20(17): 4647–59.
- [9] Ferrell B R ,Temel J S ,Temin S ,et al. Integration of palliative care into standard oncology care: ASCO clinical practice guideline update summary[J]. *J Oncol Pract* 2017 ,13(2): 119–21.
- [10] Jiao X D ,Qin B D ,You P ,et al. The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer ,an analysis based on cbiportal data base[J]. *Lung Cancer* 2018 ,123: 70–5.
- [11] VanderLaan P A ,Rangachari D ,Mockus S M ,et al. Mutations in TP53 ,PIK3CA ,PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: Correlation with clinical outcomes [J]. *Lung cancer* , 2017 ,106: 17–21.
- [12] Bria E ,Pilotto S ,Amato E ,et al. Molecular heterogeneity assessment by next-generation sequencing and response to gefitinib of EGFR mutant advanced lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget* , 2015 ,6(14): 12783–95.
- [13] Labbé C ,Cabanero M ,Korpany G J ,et al. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer(NSCLC) [J]. *Lung Cancer* ,2017 , 111: 23–9.

Effect of TP53/EGFR gene co – mutation on the efficacy of EGFR – TKIs in patients with lung adenocarcinoma

Zhang Qiankun , Hao Jiqing

(*Dept of Oncology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022*)

Abstract Objective To analyze the effect of TP53/EGFR gene co-mutation on the treatment of epidermal growth factor receptor(EGFR) tyrosine kinase inhibitors(EGFR-TKIs) in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** The clinical and pathological data of patients with advanced lung adenocarcinoma of EGFR mutation were retrospectively analyzed. The relationship between clinical features and TP53/EGFR gene mutations was analyzed and survival analysis was performed. Multivariate Cox regression model was used to analyze the relationship between TP53 gene mutation and EGFR-TKIs efficacy and prognosis. **Results** In the 100 patients with lung adenocarcinoma , 44 were TP53/EGFR co-mutated , with a mutation rate of 44. 0% (44/100) . The progression-free survival time(PFS) of patients with lung adenocarcinoma with EGFR-TKIs treated with EGFR-TKIs was significantly longer than that of patients with lung adenocarcinoma with TP53/EGFR gene mutation($P < 0.05$) . EGFR-TKIs with simple EGFR gene mutation in patients with lung adenocarcinoma displayed higher objective rate(ORR) and disease control rate(DCR) than patients with TP53/EGFR gene co-mutation lung adenocarcinoma. **Conclusion** There is a correlation between the TP53 gene mutation and the EGFR gene mutation in lung adenocarcinoma patients using EGFR-TKIs. **Key words** EGFR; TP53; EGFR-TKIs; treatment effect