

非小细胞肺癌 ^{18}F -FDG 摄取与 EGFR 突变的关系

张亚锐, 张 旭, 胡莹莹, 林晓平, 梁培炎, 樊 卫*
(中山大学肿瘤防治中心核医学科, 广东 广州 510060)

摘 要:【目的】探讨非小细胞肺癌原发病灶 ^{18}F 氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 摄取与表皮生长因子受体突变的相互关系, 及应用最大标准化摄取值预测 EGFR 突变以期指导临床酪氨酸激酶抑制剂的应用。【方法】从 2006 年 11 月到 2010 年 9 月, 收集 66 例在抗肿瘤治疗之前行 EGFR 突变检测及 PET/CT 扫描的 NSCLC 患者, 用 SUV_{max} 描述原发病灶的 ^{18}F -FDG 摄取情况, 采用荧光定量 PCR 法检测患者 EGFR 的突变情况, 分析 FDG 摄取与 EGFR 突变的关系。【结果】本组病例中 EGFR 的 19 号及 21 号外显子的突变率为 33%, 突变型患者原发灶的 SUV_{max} 低于野生型患者 ($10 \pm 5, 14 \pm 6, P = 0.006$)。SUV_{max} 与 EGFR 突变存在负相关关系 ($r = -0.344, P = 0.005$)。在用 SUV_{max} 预测 EGFR 突变时, 受试者工作特征曲线下面积 (area under receiver operating characteristic curve, AUC) 是 0.71, $P = 0.006$; 当 SUV_{max} 取界值 8.8 时, 约登指数达到最大值为 0.44, SUV_{max} 低于此界值的患者比高于此值的患者更容易发生 EGFR 突变 (71%, 20%, $P = 0.000$)。【结论】原发病灶 ^{18}F -FDG 摄取与 NSCLC 患者 EGFR 突变存在着相关关系, 低 SUV_{max} 的患者更容易发生 EGFR 突变, 对非小细胞肺癌患者是否适用 TKI 治疗提供了一定的依据。

关键词: EGFR 突变; SUV_{max}; ^{18}F -FDG PET/CT; 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)05-0674-05

Relationship between ^{18}F -FDG Uptake and EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer

ZHANG Ya-rui, ZHANG Xu, HU Ying-ying, LIN Xiao-ping, LIANG Pei-yan, FAN Wei*
(Department of Nuclear Medicine, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:【Objective】The relationship between ^{18}F -fluoro-2-deoxy-glucose (^{18}F -FDG) uptake of primary tumor and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) was investigated in this study. EGFR mutations were predicted by maximum standard uptake value (SUV_{max}) for clinical application of tyrosine kinase inhibitors (TKI). 【Methods】Totally 66 patients dated from November 2006 to September 2010 were collected, who underwent PET / CT examinations and EGFR mutation tests by fluorescent quantitative PCR before any anti-tumor therapies. The ^{18}F -FDG uptake of primary lesions was described with SUV_{max}, then the relationship was analyzed. 【Results】EGFR mutations within exons 19 and 21 were detected in 22 NSCLC patients (33%). The SUV_{max} was significantly lower in EGFR mutant-type than wild-type ($10 \pm 5, 14 \pm 6, P = 0.006$). The SUV_{max} and EGFR mutations were performed as negative correlation ($r = -0.344, P = 0.005$). For the prediction of EGFR mutations by SUV_{max}, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.71 ($P = 0.006$), when the cut off value was 8.8, the Youden Index reached the maximum value (0.43). Patients with low SUV_{max} were more likely to carry EGFR mutations than those with high SUV_{max} (71%, 20%, $P = 0.000$). 【Conclusion】The ^{18}F -FDG uptake of primary tumor in NSCLC patients was negatively correlated with EGFR mutations, patients with lower SUV_{max} were more likely to harbor EGFR mutations. For the advanced NSCLC patient, it might be helpful to identify who is suitable to TKI treatment.

Key words: epidermal growth factor receptor mutation; SUV_{max}; ^{18}F -FDG PET/CT; non-small cell lung cancer

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2011, 32(5): 674-678]

肺癌现已成为全球死亡率第一的恶性肿瘤, 五年生存率约 15%^[1], 而其中非小细胞肺癌(non-

small cell lung cancer, NSCLC)约占 85%^[2]。近年来针对非小细胞肺癌表皮生长因子受体(epidermal

收稿日期: 2010-12-12

作者简介: 张亚锐, 硕士研究生, E-mail: zhangyarui2007@163.com; * 通信作者: 樊卫, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤核医学诊断与治疗, E-mail: fanwei@mail.sysu.edu.cn

growth factor receptor, EGFR)的分子靶向治疗迅猛发展。EGFR 具有酪氨酸激酶的活性,参与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制等^[3]。大量研究显示针对 EGFR 靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine-kinase inhibitor, TKI)对 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者有着比较高的敏感性和治疗反应率,EGFR 突变检测可以作为筛选应用 TKI 能够获得临床受益患者的有效方法^[4-5],但其需要通过侵袭性的方法获取足够的组织样本,这就限制了其在临床上的广泛应用。很多肺癌病人就诊时已属晚期,无法进行手术等根治性治疗,由于病人身体状况的制约也无法通过侵袭性的手段来获取足够的组织进行 EGFR 突变检测;而对一些本无 EGFR 突变在行抗肿瘤治疗之后的患者可能因为肿瘤微环境的改变而发生 EGFR 突变,在这种情况下再用病人初诊活检时的或手术切除的石蜡组织标本进行检测可能不能够真实的反映当时的 EGFR 突变情况。 ^{18}F 氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose, ^{18}F -FDG)PET/CT 是一种分子影像学方法,广泛应用于肿瘤的诊断、分期、疗效评估及预后判断等。标准化摄取值 (standard uptake value, SUV)作为描述病灶 FDG 摄取的半定量指标,可以评估活体内肿瘤细胞的增殖活性^[6]。本研究旨在探讨非小细胞肺癌原发病灶的 SUV_{max} 与 EGFR 突变的相互关系及以期指导临床 TKI 的应用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集从 2006 年 11 月至 2010 年 9 月在中山大学肿瘤防治中心行 PET/CT 检查及 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者共计 66 例。病例排除标准:在 PET/CT 检查前接受过手术、放疗、化疗和或分子靶向治疗等抗肿瘤治疗的患者。

1.2 显像设备、药物及方法

1.2.1 PET/CT 主要仪器及药物 PET/CT 显像仪为 GE 公司 Discovery ST 16 PET/CT; ^{18}F -FDG 系北京原子高科广州分公司生产,其放化纯度>95%。

1.2.2 ^{18}F -FDG PET/CT 显像方法 患者禁食至少 6 h,血糖水平控制在 8.1 mmol/L 以下,必要时皮下注射胰岛素; ^{18}F -FDG 注射剂量为 4.4 ~ 7.4

MBq/kg;患者静脉注射 ^{18}F -FDG 后于暗室内平卧休息 45 ~ 60 min,然后排空膀胱后行 PET/CT 显像。患者取仰卧位,全身采集范围从颅顶到股骨中段,必要时加扫至足底。CT 扫描:管电压 140 keV,利用自动毫安跟踪技术选择毫安量 (150 ~ 350 mA),转速 0.8 s,螺距 1.375:1;PET 扫描:采用 2D 方式采集 5 ~ 7 个床位,2.5 min/床位,矩阵 128 × 128,层厚 3.75 mm;按有序子集最大期望值法 (OS-EM 迭代算法)行三维重建。并依据患者体质量、注射剂量、代谢时间自动计算标准摄取值 (SUV=每克组织的平均放射性活度/注射的核素的放射性活度/体质量)。由 GE Xeleris 工作站自动勾画感兴趣区 (region of interest, ROI),为了减少部分容积效应的影响,以 ROI 内所有像素点对应的最大 SUV 值为 SUV_{max}。

1.3 EGFR 突变检测

所有检测标本均取自病人手术切除或活检穿刺等的石蜡组织标本,采用荧光定量 PCR 法对这 66 例非小细胞肺癌患者 EGFR 的 19 号及 21 号外显子的突变状况进行检测。获取肿瘤组织样本及进行检测均得到了伦理委员会的批准,所有病人均签署知情同意书。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件包,描述性分析采用均数、标准差、中位数等指标。EGFR 突变型及野生型 SUV_{max} 的比较应用秩和检验;二分类变量的分析采用 Pearson χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关;受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC)曲线用于 SUV_{max} 预测 EGFR 突变的界值的判定。各统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义;正态性检验以 $P > 0.1$ 为符合正态性。

2 结果

2.1 病人特征

本组研究病例的中位年龄是 60 岁 (范围 25 ~ 78 岁),原发病灶 SUV_{max} 的中位数是 11.8, (范围 1.6 ~ 36.8),原发病灶最长径的中位数是 3.8 cm (范围 1.2 ~ 10.7 cm)。其它特征详见表 1。

2.2 EGFR 野生型及突变型的 SUV_{max} 的比较

本组研究病例中,22 例突变型患者原发灶的 SUV_{max} 低于 44 例野生型患者,差异有统计学意

表 1 病人特征

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	No. (%)
Gender	
Male	45 (68)
Female	21 (32)
Pathology	
Adenocarcinoma	50 (76)
Squamous cell carcinoma	14 (21)
Adenosquamouscarcinoma	1 (2)
Bronchioloalveolarcarcinoma	1 (2)
Stage	
I	16 (24)
II	5 (8)
III	17 (26)
IV	28 (42)
EGFR mutation status	
In-frame deletions within exon 19	11 (17)
L858R substitution within exon 21	11 (17)
Wild-type	44 (67)

义 ($10 \pm 5, 14 \pm 6, P = 0.006$)。

2.3 关于 SUVmax 预测 EGFR 突变的 ROC 曲线分析

在 SUVmax 预测 EGFR 突变的 ROC 曲线分析中,ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)是 0.71(95%CI:0.57 ~ 0.84, $P = 0.006$);当 SUVmax 取值 8.8 时,其预测 EGFR 突变的灵敏度为 55%,特异度为 89%,诊断指数及约登指数=灵敏度-(1-特异度)=0.44,达到最大值(图 1)。

2.4 SUVmax 与 EGFR 突变的相关关系及 SUVmax 分组情况下的 EGFR 突变率的比较

以本研究中 ROC 曲线得出的最佳界值 8.8 将 SUVmax 分成高低两组,结果显示低 SUV 组的突变率高于高 SUV 组(71%,20%, $P = 0.000$;表 2);此外,相关性分析显示 SUVmax 与 EGFR 突变存在负相关关系($r = -0.344, P = 0.005$)。

3 讨 论

目前关于 EGFR 突变和 FDG 摄取相关的分子机制尚不清楚。Zhang 等^[7]的研究认为 EGFR 的酪氨酸激酶活性促进了细胞葡萄糖的高峰摄取。既往有研究表明由转化生长因子- β (transforming

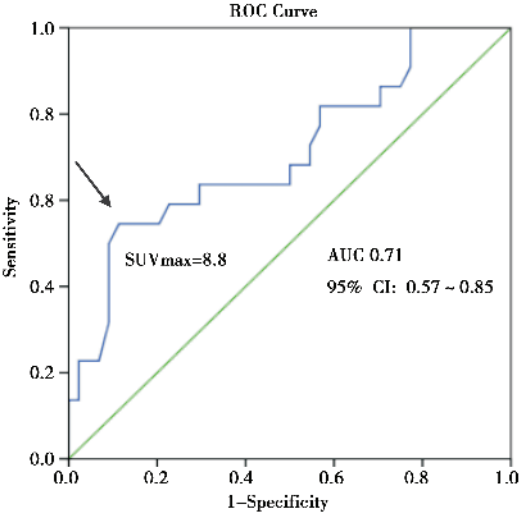


图 1 SUVmax 预测 EGFR 突变的 ROC 曲线分析

Fig.1 Receiver operating characteristic curve of the SUVmax in respect to the presence of EGFR mutations

A cut off value of 8.8 was selected. SUVmax, maximum standard uptake value; AUC, area under ROC curve; CI; confidence interval.

表 2 SUVmax 分组情况下 EGFR 突变率的比较

Table 2 Comparison of EGFR mutations rate by different SUVmax group

	EGFR mutation		Total	Mutation rate%	P
	Positive	Negative			
SUVmax < 8.8	12	5	17	71	0.000
SUVmax ≥ 8.8	10	39	49	20	
Total	22	44	66		

growth factor,TGF- β)所促进的细胞葡萄糖摄取过程需要 EGFR 酪氨酸激酶功能的参与,这一结论的直接证据是抗 EGFR 抗体通过抑制 EGFR 与其配体相结合,也抑制了 TGF- β 促进细胞葡萄糖摄取^[8]。肿瘤细胞不受机体的正常调控,具有无限增殖的特性,在其生长及侵袭过程中需要摄取大量的葡萄糖进行糖酵解以获取能量。EGFR 突变使 EGFR 的酪氨酸激酶活性更加强烈和持久,从而满足肿瘤细胞的生长需求。本研究结果提示原发灶低 SUVmax 的非小细胞肺癌患者更容易发生 EGFR 突变,推测在肿瘤细胞的生长过程中一部分代谢较低的肿瘤细胞发生了 EGFR 突变,而代谢活跃的肿瘤细胞由于有足够的葡萄糖摄取,对 EGFR 酪氨酸激酶的需求不如代谢低下的肿瘤细胞大。但随着肿瘤进展突变细胞成为优势细胞,肿瘤总体的 FDG 摄取增加。

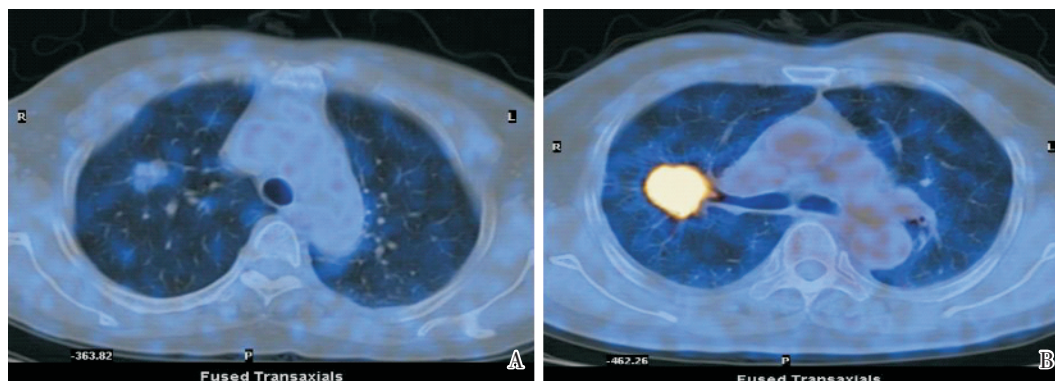


图2 两例病例的PET/CT图片

Fig.2 PET/CT images of two cases

A: A female patient who had right lung adenocarcinoma, the SUVmax of primary lesion was 2.1, she carried L858k substitution within exon 21.
B: A male patient who had right lung squamous cell carcinoma, the primary tumor's SUVmax was 18.3, his EGFR was wild-type.

关于FDG摄取与EGFR突变关系的研究很少。Na等^[9]报道原发病灶SUVmax小于9.2的患者更容易发生EGFR突变($P = 0.001$),他的研究包含100例I-IV期的非小细胞肺癌病例,其中有21例EGFR突变。Huang等^[10]的研究认为当患者原发病灶或纵隔淋巴结的SUVmax大于9.5的患者更容易发生EGFR突变($P = 0.009$),他的研究包含77例IIIB、IV期肺腺癌病例,其中有49例EGFR突变。

而本研究结果显示EGFR突变患者原发病灶的SUVmax低于野生型患者($P = 0.006$);EGFR突变和SUVmax存在着负相关关系($r = -0.344, P = 0.005$);用SUVmax预测EGFR突变状态具有中等程度的诊断效能($AUC = 0.71, P = 0.006$);当SUVmax取阈值8.8时,低于此值的患者更容易发生EGFR突变($P = 0.000$)。综上所述,原发灶SUVmax比较低的非小细胞肺癌患者可能更适合TKI治疗,但仍需大量临床资料的证实。分析以上结果不一的原因我们认为,首先各个研究入组病人的异质性比较大,组织病理类型、细胞分化程度以及分期等各不相同。其次如FDG的注射剂量、注射药物到扫描的时间间隔、血糖水平等也可影响SUV的水平^[11]。再者,各研究所采用的EGFR突变检测的方法不同,Na等是应用DNA直接测序法检测,Huang等应用巢式PCR法^[9-10],而本研究是则是采用荧光定量PCR法。总之,原因是多方面的,需要进一步探讨。

治疗前原发病灶的SUVmax是患者预后的预测因素,一般情况下SUV值越高,预后越差^[12-13]。

有报道非小细胞肺癌患者在应用TKI后,原发灶低SUV的患者治疗反应率高、无进展生存期长^[14]。而EGFR突变也是非小细胞肺癌患者应用TKI预后好的指标,有研究显示在应用TKI后,突变患者的生存期长于野生型患者^[4,15]。综上所述,本研究结果显示低SUVmax更容易发生EGFR突变,与上述结果并不矛盾。用SUVmax预测非小细胞肺癌患者应用TKI治疗的预后方面的问题,将是我们下一步的研究重点。

作为一个回顾性的研究,我们仅对EGFR常见的突变位点即19、21号外显子进行了检测,突变率为33%,亚洲非小细胞肺癌患者的突变率约20%~40%^[16],与文献报道吻合,而且有研究表明,19号及21号外显子突变约占所有EGFR突变的90%^[17]。Costa等^[18]荟萃分析了5个关于EGFR突变患者应用TKI治疗的研究,结果显示也主要是19号及21号外显子突变对TKI的治疗敏感。张海芳等^[19]的一项包含71例非小细胞肺癌病例行EGFR突变检测的研究表明荧光定量PCR法与直接测序法的敏感度符合率为100%,特异度符合率为95%。据此,本研究中EGFR突变检测结果的准确性及与非小细胞肺癌EGFR突变的总体的符合率较高,具有较高可信度。

总之,目前本文的研究结果认为低SUVmax的患者更容易发生EGFR突变,对于晚期的或是治疗后复发转移的非小细胞肺癌患者是否适用于TKI治疗并且能够取得良好的疗效甚至于生存受益有一定的指导意义,但仍然需要进一步的验证和探索。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Fan TW, Lane AN, Higashi RM, et al. Metabolic profiling identifies lung tumor responsiveness to erlotinib [J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(1): 83-86.
- [3] Jimeno A, Hidalgo M. Blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) activity [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 53(3): 179-192.
- [4] Chou TY, Chiu CH, Li LH, et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with none-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(10): 3750-3757.
- [5] Rosell R, Ichinose Y, Taron M, et al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(1): 25-33.
- [6] Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(10): 3837-3844.
- [7] Zhang WH, Tsan R, Huang WC, et al. Survival of cancer cells is maintained by EGFR independent of its kinase activity [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(5): 385-393.
- [8] Inman WH, Colowick SP. Stimulation of glucose uptake by transforming growth factor β : Evidence for the requirement of epidermal growth factor-receptor activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82(5): 1346-1349.
- [9] Na II, Byun BH, Kim KM, et al. ^{18}F -FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: A single-institution retrospective analysis [J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(1): 76-80.
- [10] Huang CT, Yen RF, Cheng MF, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(1): 9-15.
- [11] Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1431-1434.
- [12] Kim HR, Kim DJ, Lee WW, et al. The significance of maximum standardized uptake values in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(4): 712-716, discussion 716-717.
- [13] Imamura Y, Azuma K, Kurata Set, et al. Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(1): 49-54.
- [14] Na II, Byun BH, Kang HJ, et al. ^{18}F -Fluoro-2-deoxyglucose uptake predicts clinical outcome in patients with gefitinib-treated non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7): 2036-2041.
- [15] Wu M, Zhao J, Song SW, et al. EGFR mutations are associated with prognosis but not with the response to front-line chemotherapy in the Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(3): 343-347.
- [16] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-Molecular and clinical predictors of outcome [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 133-144.
- [17] 魏巍, 范羽, 刘红雨, 等. 人肺癌 EGFR 基因突变与 Gefitinib 耐药相关性研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(1): 28-32.
- [18] Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, et al. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers[J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(1): 95-103.
- [19] 张海芳, 邓玲, 黄马燕, 等. 荧光实时定量 PCR 检测肺癌组织表皮生长因子受体基因突变的临床应用价值: 附 71 例分析[J]. *新医学*, 2006, 37(9): 581-584.

(编辑 张恩健)