

EGFR 突变与肺癌手术患者预后关系的 Meta 分析

李武德, 胡思琪, 贺胜焜, 刘美玲, 陈立谋, 邓蜀湘, 曹梦悦, 奉水东

(南华大学公共卫生学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 表皮生长因子受体; 突变; 肺癌; 预后; Meta 分析

[摘要] **目的** Meta 分析系统评价肺癌手术患者表皮生长因子受体(EGFR)突变与肺癌预后的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆、EMBASE、CNKI 和万方数据库,搜集有关 EGFR 突变与肺癌手术患者预后相关性的文献,检索时限均从建库至 2020 年 11 月。对纳入研究进行偏倚风险评价后,采用 Stata12.0 软件对肺癌患者 EGFR 突变组与无突变组的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 15 个随访队列,共 3 386 例肺癌患者,其中有 EGFR 突变 1 096 例,无 EGFR 突变 2 290 例。Meta 分析结果显示,与无突变者比较,有 EGFR 突变者 OS 更长(HR=0.71, 95% CI 0.54~0.950, $P=0.021$),而 DFS 差异无显著性(HR=1, 95% CI 0.66~1.50, $P=0.992$)。TNM 分期在 I 期以上的合并效应值异质性明显降低($I^2=0$, $P=0.067$),EGFR 突变者不同病理分期的 DFS 差异无显著性($P>0.05$)。敏感性分析显示,逐一去除文献前后合并效应值无明显变化,Begg 检验分析显示不存在发表偏倚($P>0.05$)。**结论** EGFR 突变可能与肺癌手术患者 OS 相关,但与 DFS 不相关。

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

A Meta analysis of the correlation between EGFR mutation and prognosis of surgical patients with lung cancer

LI Wude, HU Siqi, HE Shengkun, LIU Meiling, CHEN Limou, DENG Shuxiang, CAO Mengyue, FENG Shuidong
(Public Health School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] EGFR; mutation; lung cancer; prognosis; Meta analysis

[ABSTRACT] **Aim** To systematically evaluate the correlation between epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and the prognosis of lung cancer in patients undergoing lung cancer surgery. **Methods** The study searched PubMed, Web of Science, CochraneLibrary, EMBASE, CNKI and Wanfang databases to collect research on the correlation between EGFR mutations and the prognosis of patients undergoing lung cancer surgery. The search time limit is from the establishment of the database to November 2020. Assessed the risk of bias in the included studies, Meta-analysis of the disease-free survival (DFS) and overall survival of the EGFR mutation group and the mutation-free group of lung cancer patients was performed using Stata12.0 software (OS). **Results** A total of 15 follow-up cohorts were included, with a total of 3 386 lung cancer patients, including 1 096 cases with EGFR mutations and 2 290 cases without EGFR mutations. The results of Meta analysis showed that those with EGFR mutations had longer OS than those without mutations (HR = 0.71, 95% CI 0.54-0.950, $P=0.021$). There is no statistically significant difference in DFS relative to those without mutations (HR = 1, 95% CI 0.66-1.50, $P=0.992$). The combined effect value heterogeneity of TNM staging above stage I was significantly reduced ($I^2=0$, $P=0.067$), and there was no significant difference in DFS between different pathological stages of EGFR mutations ($P>0.05$). Sensitivity analysis showed that the combined effect size did not change significantly before and after the literature was removed one by one, the included literature has no publication bias ($P>0.05$). **Conclusions** EGFR mutations are related to the OS of patients undergoing lung cancer surgery, but not to DFS.

[收稿日期] 2021-02-28

[修回日期] 2021-03-30

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2018JJ2342)

[作者简介] 李武德,硕士研究生,研究方向为流行病学统计和疾病预防与控制,E-mail 为 lwd123zll@163.com。通信作者奉水东,博士,副教授,研究方向为流行病学统计和疾病预防与控制,E-mail 为 shuidong_f@hotmail.com。

目前肺癌死亡约占全球癌症 18.4%^[1],在中国肺癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势,严重威胁人群健康。2015 年,中国肺癌标准化死亡率为 39.81/10 万^[2],是所有癌症中死亡率最高的。大约 85% 的肺癌属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 ErbB 受体酪氨酸激酶(tyrosine kinases, TK)家族的重要成员之一,是肺癌的刺激因子和驱动基因^[3],在肺癌的发生和发展中起重要作用。针对 EGFR 的分子靶向治疗药物 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinases inhibitor, EGFR-TKI)是目前肺癌,特别是晚期或复发性肺癌治疗的重要手段,而 EGFR 突变是其敏感性的主要决定因子^[4]。EGFR 突变除可以预测对 EGFR-TKI 敏感性的反应外,还可能是晚期 NSCLC 患者的重要预后因素^[5-6],但是在手术治疗的肺癌患者中,其预后的报道结果并不一致,甚至互为矛盾,基于此,本研究拟对 EGFR 突变与肺癌预后的相关性进行 Meta 分析,以便客观认识 EGFR 突变在肺癌预后中的价值,为肺癌的正确施治提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆、EMBASE、CNKI 和万方数据库,搜集有关 EGFR 突变与肺癌手术患者预后相关性的随访研究,检索时限均从建库至 2020 年 11 月。此外,以手工检索和文献追溯的方式,进一步获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括 EGFR、mutation、lung、pulmonary、cancer、tumor、carcinoma、neoplasm、survival、prognosis、resected 等;中文检索词包括表皮生长因子受体、肺癌、肺肿瘤、突变、生存率、生存期、预后、切除等。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型为随访研究,研究对象是经病理学诊断的手术根治肺癌患者;②对手术根治术前进行了 EGFR 突变检测,并分为有突变组与无突变组;③观察了无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS);④所有研究对象为原发性肺癌患者,采取的治疗方法基本相同。排除标准:①综述、个案报告、会议报告及非手术肺癌病人的文献;②存在部分或全部数据重复发表的文献;③风险比(HR)和 95% 可信区间(CI)等重要数据不全或缺失的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三人协商解决。文献筛选时首先阅读文题,排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容主要包括:①纳入文献的基本信息(第一作者、发表时间等);②研究对象的基本特征(样本量、TNM 分期等);③EGFR 突变人数;④HR 及 95% CI 相关数据;⑤突变检测方法和随访时间。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评价纳入研究的偏倚风险,有争议的地方由第三人来裁决。该量表主要包括对象选择、可比性以及结局与暴露 3 个方面,满分 9 分,以 NOS 评分 ≥ 6 分定义为高质量文献。

1.5 统计分析

采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。以 HR 及 95% CI 作为 EGFR 突变与肺癌预后相关性的评估指标,变量赋值删失=0,死亡/复发/转移=1;Q 检验和 I^2 定量评价各研究之间异质性,若 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 提示无明显异质性,采用固定效应模型计算 HR,反之则采用随机效应模型进行合并,并进行亚组分析探究异质性来源。发表偏倚采用 Stata 12.0 软件进行 Begg 检验线性回归法定量评价,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息及质量评分

按照制定的文献检索方法,最终纳入 15 篇文献(图 1)。随访共 3 386 例手术肺癌患者,其中有 EGFR 突变者 1 096 例,无 EGFR 突变者 2 290 例。15 篇文献经质量评估均为高质量文献(表 1)。

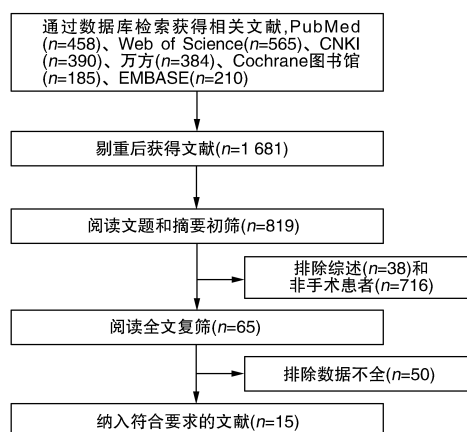


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献的基本信息和质量评估

文献号	作者	发表年	n	突变数	年龄/岁	随访时间/月	TNM 分期	生存指标	NOS 评分/分
[7]	Suehisa	2007	187	79	66.0	—	I ~ III	OS	7
[8]	Marks	2008	296	40	—	35.0	I ~ III	OS	8
[9]	Naruyuki	2008	127	64	65.0	67.0	I	OS, DFS	8
[10]	Hosokawa	2009	93	22	—	—	I ~ III	OS	7
[11]	Lee	2009	117	49	—	40.3	I ~ III	DFS	8
[12]	Liu	2010	158	52	—	27.0	I ~ III	OS	8
[13]	Tsao	2011	436	43	—	—	I ~ II	OS	7
[14]	xue	2013	56	19	59.5	30.0	—	OS	7
[15]	Izar	2013	307	62	66.0	—	I	DFS	7
[16]	Liu	2014	131	58	59.0	40.9	I ~ III	OS, DFS	8
[17]	Ragusa	2014	230	22	67.4	37.0	I ~ III	OS, DFS	8
[18]	Nishii	2016	83	52	66.6	—	I	OS, DFS	7
[19]	Zhi	2016	106	29	60.0	—	I ~ III	OS, DFS	7
[20]	Lin	2017	120	87	63.00	46.7	I	OS	8
[21]	Takamochi	2017	939	418	—	48.0	I ~ IV	OS	8

2.2 EGFR 突变与肺癌手术患者 DFS 的关系

以 DFS 作为肺癌预后评价的指标,共纳入 7 项研究^[9,11,15-19],共 1 101 例肺癌患者,其中有 EGFR 突变者 336 例,无突变者 765 例。异质性分析显示, I^2 为 60.9%,具有高度异质性,因此采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,有 EGFR 突变者 DFS 与无突变者比较差异无显著性(图 2 和表 2)。对可能存在异质性原因 TNM 分期进行亚组分析显示,TNM 分期 I 期及以上的合并效应值异质性明显降低,EGFR 突变的肺癌手术患者在不同病理分期的 DFS 差异无显著性($P>0.05$;表 3)。

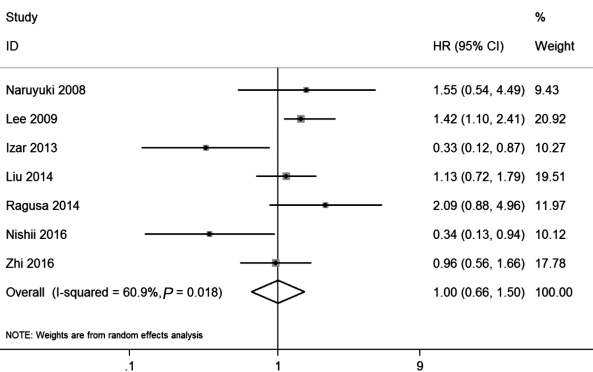


图 2 EGFR 突变与肺癌手术患者 DFS 关系的 Meta 分析

表 2 EGFR 突变与肺癌手术患者预后关系的 Meta 分析

预后	文献/篇	n	效应模型	效应估计值			异质性检验		发表偏倚 P
				HR	95% CI	P	$I^2/\%$	P	
DFS	7	1 101	随机	1.00	0.66 ~ 1.50	0.992	60.9	0.018	0.734
OS	13	2 962	固定	0.71	0.54 ~ 0.95	0.021	40.1	0.066	0.296

表 3 EGFR 突变与肺癌手术患者 DFS 关系的亚组分析

TNM 分期	n	文献/篇	效应估计值			异质性检验	
			HR	95% CI	P	$I^2/\%$	P
I 期	517	3	0.55	0.21 ~ 1.46	0.232	64.1	0.061
I 期以上	584	4	1.26	0.98 ~ 1.62	0.067	0	0.42

2.3 EGFR 突变与肺癌手术患者 OS 的关系

以 OS 作为肺癌预后评价的指标,共纳入 13 项

研究^[7-10,12-14,16-21],共 2 285 例肺癌患者,其中有 EGFR 突变者 760 例,无突变者 1 525 例。异质性分

析显示, I^2 为 40.1%, 表明无明显异质性, 因此采用固定效应模型分析, 结果显示, EGFR 突变与肺癌手术患者 OS 存在明显的相关性, 有 EGFR 突变的肺癌手术患者 OS 更长(表 2 和图 3)。

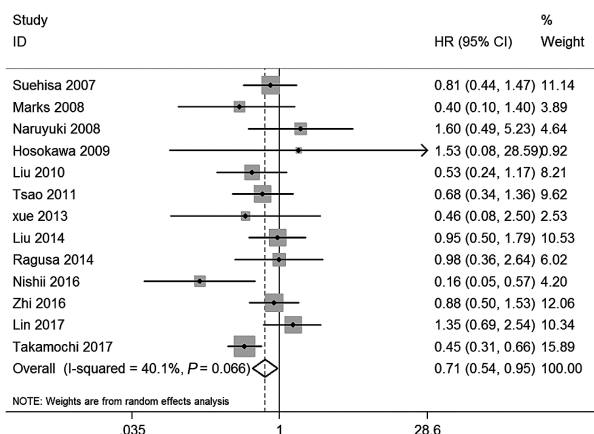


图 3 EGFR 突变与肺癌手术患者 OS 关系的 Meta 分析

2.4 敏感性分析

对 EGFR 突变与肺癌手术患者 DFS 和 OS 关系的结果进行敏感性分析, 采用逐一剔除纳入文献的方法, 逐一观察单项研究对合并效应值的影响程度。分析结果显示, 单项研究对合并效应值无明显影响, 说明结果比较稳定。

2.5 发表偏倚

EGFR 突变肺癌患者无病生存期的文献无发表偏倚 ($Z=0.9, P=0.734$); EGFR 突变肺癌患者总生存期的文献无发表偏倚 ($Z=1.04, P=0.296$), 表明本研究结果受发表偏倚的影响较小(表 2 和图 4)。

3 讨论

EGFR 能介导肿瘤生长信号分子从胞外转导到胞内, 它位于 7 号染色体短臂上, 具有酪氨酸激酶活性的跨膜型生长因子受体。EGFR 属于 HER/ErbB 受体, 它包括 HER1、HER2、HER3 和 HER4 受体。这些受体具有类似的分子结构: 胞外配体结合域、单螺旋跨膜结构域、细胞质 TK 结构域(除 HER3)以及信号域(具有羧基末端), 在缺乏配体的情况下, EGFR 突变会导致受体及其下游分子的异常激活, 可通过细胞增殖、减少细胞凋亡、血管生成和转移来促进肿瘤的发生^[22]。迄今为止肺癌仍没有有效的治疗方法, 一旦被发现, 往往进入中晚期, 即使经过手术治疗、放化疗和生物学治疗, 5 年存活率不

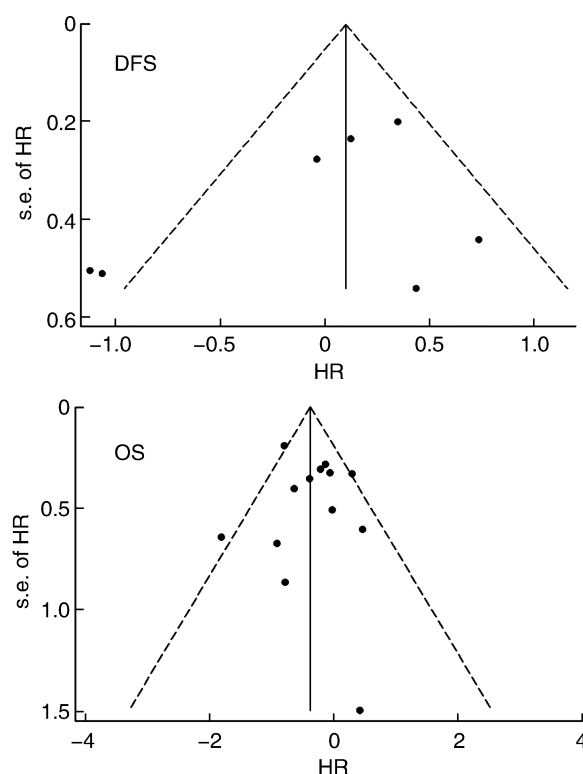


图 4 EGFR 突变与肺癌手术患者 DFS 和 OS 关系的 Meta 分析漏斗图

超过 15%。已有研究报道, EGFR 突变是酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼敏感性的预测因子, 对于临床施治有重要的参考价值^[23]。然而, 在治疗方法差不多的情况下 EGFR 突变与肺癌术后生存和复发的关系各研究报道并不一致^[24-27], 因此本研究拟对他们进行系统评价和综合判断。

本研究结果显示, EGFR 突变的肺癌手术患者相对于无突变者 DFS 没有统计学差异, 但 I^2 为 60.9%, 表明具有较高的异质性。考虑 TNM 分期可能对研究结果带来的影响, 因此以此进行了亚组分析。其结果显示, TNM 分期在 I 期以上的合并效应值异质性明显降低, 说明纳入研究的肺癌手术患者的 TNM 分期会影响预后的结果, 病理分期越全面对研究的稳定程度越好。因此不同病理分期, 肺癌手术患者的 DFS 会有所差异。在 EGFR 突变的肺癌手术患者的总生存期研究中, HR 小于 1, 提示 EGFR 突变是保护因素, 证明有 EGFR 突变的肺癌患者生存期更长, 提示 EGFR 突变可以作为预测肺癌手术患者 OS 的潜在标志。

采用逐一剔除文献的方法进行敏感性分析, 结果显示, EGFR 突变与肺癌手术患者预后的关系, 单项研究对其合并效应值(DFS 或 OS)没有明显的影响 ($P>0.05$), 说明结果稳定, 比较可靠。通过发表

偏倚的检查分析发现,结果受发表偏倚的影响程度较小($P>0.05$)。因纳入文献的人种、年龄、辅助治疗方式等的不同,也可能导致一定的临床异质性,但受原始研究相关数据获取的限制,无法按照这些因素进行亚组分析。

综上所述,EGFR 突变可作为肺癌手术患者总生存期(OS)的预测指标,但与无病生存期(DFS)之间的关系,因受纳入文献数量和质量的影响,仍需要增加样本量进一步加以验证。

[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] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] OU S, ZELL J A, ZIOGAS A A. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients - a population-based analysis of 19, 702 stage I patients in the california cancer registry from 1989 to 2003[J]. Cancer, 2007, 110(7): 1532-1541.
- [5] KIM Y T, SEONG Y W, JUNG Y J, et al. The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(2): 171-178.
- [6] FANG S, WANG Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8(1): 1595-1611.
- [7] SUEHISA H, TOYOOKA S, HOTTA K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3952-3957.
- [8] MARKS J L, BRODERICK S, ZHOU Q, et al. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(2): 111-116.
- [9] KOBAYASHI N, TOYOOKA S, ICHIMURA K, et al. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(7): 704-710.
- [10] HOSOKAWA S, TOYOOKA S, FUJIWARA Y, et al. Comprehensive analysis of EGFR signaling pathways in Japanese patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 66(1): 107-113.
- [11] LEE Y J, PARK I K, PARK M S, et al. Activating mutations within the EGFR kinase domain: a molecular predictor of disease-free survival in resected pulmonary adenocarcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(12): 1647-1654.
- [12] LIU H P, ISAAC W H, CHANG J W, et al. Prognostic implications of epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations and epidermal growth factor receptor gene copy numbers in patients with surgically resectable non-small cell lung cancer in Taiwan[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(8): 1175-1184.
- [13] TSAO M S, SAKURADA A, DING K, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1): 139-147.
- [14] 薛洋, 曾富春, 丛伟. EGFR 和 KRAS 突变对手术切除 NSCLC 患者预后预测价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(18): 1413-1417.
- [15] IZAR B, SEQUIST L, LEE M, et al. The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I Non-Small cell lung cancers[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(3): 962-968.
- [16] LIU W S, ZHAO L J, PANG Q S, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations in resected lung adenocarcinomas[J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 771-777.
- [17] RAGUSA M, VANNUCCI J, LUDOVINI V, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcome in resected non-small cell lung cancer patients[J]. Am J Clin Oncol, 2014, 37(4): 343-349.
- [18] NISHII T, YOKOSE T, MIYAGI Y, et al. Prognostic value of EGFR mutations in surgically resected pathological stage I lung adenocarcinoma[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): 204-211.
- [19] ZHI Q, WANG Y, WANG X, et al. Predictive and prognostic value of preoperative serum tumor markers in resectable adenocarcinoma lung carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 64798-64809.
- [20] LIN C Y, WU Y M, HSIEH M H, et al. Prognostic implication of EGFR gene mutations and histological classification in patients with resected stage I lung adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e186567-186573.
- [21] TAKAMUCHI K, OH S, MATSUNAGA T, et al. Prognostic impacts of EGFR mutation status and subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(5): 1768-1774.
- [22] ROBINSON S D, PRIPFL J, BAUER H, et al. The impact of EPI voxel size on Snr and bold sensitivity in the anterior medio-temporal lobe: a comparative group study of deactivation of the default mode[J]. MAGMA, 2008, 21(4): 279-290.
- [23] JY D, SHEPHERD F A, HIRSH V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III interest trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 744-752.
- [24] KIM Y T, SEONG Y W, JUNG Y J, et al. The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(2): 171-178.
- [25] 董瑜, 李营, 彭红, 等. EGFR 突变状态对可手术切除的肺癌患者复发及生存的预测价值[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(4): 177-183.
- [26] 许崇安, 苏贺, 刘佳丽, 等. 血清癌胚抗原水平在评价表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗进展期非小细胞肺癌患者疗效和预后中的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, (6): 436-441.
- [27] MA L, QIU B, ZHANG J, et al. Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer patients with postoperative locoregional recurrence treated with radical radiotherapy[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 93-99.

(此文编辑 朱雯霞)