

支气管冲洗液中表皮生长因子受体检测在支气管快速细胞学评估阴性患者中的检测价值

田玉勤

横店文荣医院呼吸内科, 浙江 金华
Email: v770em@163.com

收稿日期: 2020年11月30日; 录用日期: 2020年12月23日; 发布日期: 2020年12月30日

摘要

目的: 探究支气管冲洗液中表皮生长因子受体检测在支气管快速细胞学评估阴性患者中的检测价值, 为肺癌的早期诊断提供新的思路和方法。方法: 本研究为回顾性研究, 以自2017年1月1日至2019年6月1日入我院呼吸内科的可疑肺肿瘤患者为研究对象, 共62例, 利用支气管镜下快速细胞学评估, 收集支气管灌洗液, 利用RT-PCR试剂盒检测支气管灌洗液中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的表达量。结果: 共62例患者入组, 其中男性26例, 女性36例, 年龄为42岁~81岁, 平均年龄为(57.35 ± 5.98)岁。随访时间为9~32个月。62例患者经支气管镜下快速细胞学评估阴性的患者, 后经过肺穿刺, 手术切除和转移灶活检明确诊断32例确诊为原发性肺癌(其中肺腺癌22例、肺鳞状细胞癌5例、小细胞肺癌3例、非小细胞肺癌未分型1例、大细胞癌1例), 30例为良性病变(其中肺部结节20例, 肺部感染10例)。支气管冲洗液上清液中共检测出30例EGFR突变型, 32例EGFR野生型, 灵敏度为93.75% (30/32), 特异度为100.0% (62/62), 阳性预测率为100.0% (30/30)。结论: 支气管冲洗液中表皮生长因子受体(EGFR)基因检测可以有效弥补支气管镜活检的不足, 为临床上肺癌的诊断提供新的思路和方法, 值得进一步推广和应用。

关键词

肺癌, 快速细胞学评估, 支气管镜, 表皮生长因子受体

Detection of Epidermal Growth Factor Receptor in Bronchial Lavage Fluid in Patients with Negative Rapid Cytological Assessment

Yuqin Tian

Department of Respiratory Medicine, Wenrong Hospital of Hengdian, Jinhua Zhejiang

文章引用: 田玉勤. 支气管冲洗液中表皮生长因子受体检测在支气管快速细胞学评估阴性患者中的检测价值[J]. 医学诊断, 2020, 10(4): 267-272. DOI: 10.12677/md.2020.104042

Abstract

Objective: To explore the detection value of epidermal growth factor receptor (EGFR) in bronchial lavage fluid in patients with negative rapid cytology assessment, and to provide new ideas and methods for early diagnosis of lung cancer. **Methods:** 62 patients with suspected lung tumor admitted to the department of respiratory medicine of our hospital from January 1, 2017 to June 1, 2019 were selected as the research objects. Rapid cytological evaluation under bronchoscope was used to collect bronchial lavage fluid. The expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation in bronchoalveolar lavage fluid was detected by RT-PCR kit. **Results:** A total of 62 patients, including 26 males and 36 females, aged from 42 to 81 years, with an average age of (57.35 ± 5.98) years. The follow-up time was 9 - 32 months. Sixty two patients were diagnosed as primary lung cancer (including 22 cases of lung adenocarcinoma, 5 cases of lung squamous cell carcinoma, 3 cases of small cell lung cancer, 1 case of non-small cell lung cancer and 1 case of large cell carcinoma) after lung puncture, surgical resection and metastasis biopsy. There were 20 cases of pulmonary nodules and 10 cases of pulmonary infection. The sensitivity, specificity and positive predictive rate of EGFR were 93.75% (30/32), 100.0% (62/62) and 100.0% (30/30) respectively. **Conclusion:** The detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in bronchial lavage fluid can effectively make up for the deficiency of bronchoscopy biopsy, and provide new ideas and methods for clinical diagnosis of lung cancer, which is worthy of further promotion and application.

Keywords

Lung Cancer, Rapid Cytological Assessment, Bronchoscopy, Epidermal Growth Factor Receptor

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是呼吸系统较为常见的恶性肿瘤，多于患者的年龄、生活习惯密切相关。随着人们生活习惯的改变，大气污染的加剧，肺癌的发生率明显增加，多见于女性[1][2]。因此，如何对于患者进行早期的诊断，对于肺癌患者的治疗方案的选择，以及预后的康复具有十分重要的意义。肺结节的恶性改变多为早期肺癌的临床表现，因此，如何对肺结节进行病理活检处理是临床上的热点问题，既往研究中多采用经皮肺穿刺活检，虽然肺结节肿瘤的诊断率较高，但是肿瘤转移、气胸的发生率较高[3]。而普通的支气管镜活检术，很难对肺结节进行定位，操作困难。因此，对于支气管活检阴性的患者选择安全有效的检测方案，是临床上的研究热点问题[4]。基于此，本研究以支气管快速细胞学评估阴性患者为研究对象，收集其支气管冲洗液，检测表皮生长因子受体的突变，与病理检查结果对应，从而为临床上支气管镜下快速细胞学评估阴性的患者的诊断提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究为回顾性研究，以自 2017 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日入我院呼吸内科的可疑肺肿瘤患者为研究对象，共 62 例，利用支气管镜进行快速细胞学评估，并且收集患者的支气管灌洗液。

2.2. 入组标准

1) 明确肺结节的患者，结节性质未名；2) 无心肺功能障碍，能够耐受手术的患者；3) 无凝血系统障碍的患者；4) 支气管镜下快速细胞学评估阴性的患者；5) 所有患者以及家属均签署知情同意书。

2.3. 排除标准

1) 肺部结节性质明确的患者；2) 一般情况较差，手术耐受差的患者；3) 未签署手术知情同意书的患者；4) 支气管镜下快速细胞学评估阳性的患者；5) 医从性差的患者。

2.4. 方法

1) 支气管镜下快速细胞学评估：患者采用常规超声定位的方法，利用鞘管引导肺活检。患者的麻醉方式采用 2%利多卡因雾化吸入方案，麻醉成功后，将支气管镜经鼻进入气管，支气管和目标支气管，根据术前螺旋 CT 的影像学资料，进行模糊定位，置入引导鞘管(GS)，然后超声探头，进行 360 度环视检查，结合术前 CT 资料，确定肺部结节的位置，然后利用活检钳进行取样，选取不同的位置，重复取样，防止遗漏。取出标本后，将标本涂片，进行 HE 染色，然后进行快速细胞学诊断。

2) 支气管灌洗液收集：用 40 mL 左右生理盐水来冲洗目标支气管，收集支气管灌洗液以备用。

3) 利用 RT-PCR 试剂盒检测支气管灌洗液中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的表达量：收集的标本立刻进行离心，2000 rpm/min，5 min，室温，收集上清。每例标本将上清液再次离心，15,000 rpm/min，5 min，4℃，收集 1 mL 上清液并采用允英公司人循环核酸提取试剂盒进行提取。利用 DNA 提取试剂盒进行处理，抽提上清液中的 DNA，然后利用 Alldetect™ EGFR 基因检测试剂盒检测表皮生长因子受体(EGFR)基因的突变情况，包括 DEL19，L858R，L861Q 等第 19 号外显子的点突变，T790M，S768I 等第 20 号外显子的插入突变等信息。

3. 结果

3.1. 患者的一般基准资料

共 62 例患者入组，其中男性 26 例，女性 36 例，年龄为 42 岁~81 岁，平均年龄为(57.35 ± 5.98)岁。随访时间为 9~32 个月。

62 例患者经支气管镜下快速细胞学评估阴性的患者，后经过肺穿刺，手术切除和转移灶活检明确诊断 32 例确诊为原发性肺癌(其中肺腺癌 22 例、肺鳞状细胞癌 5 例、小细胞肺癌 3 例、非小细胞肺癌未分型 1 例、大细胞癌 1 例)，30 例为良性病变(其中肺部结节 20 例，肺部感染 10 例)。

3.2. 支气管灌洗液检测 EGFR 基因突变结果

支气管冲洗液上清液中共检测出 30 例 EGFR 突变型，32 例 EGFR 野生型，灵敏度为 93.75% (30/32)，特异度为 100.0% (62/62)，阳性预测率为 100.0% (30/30)。说明，EGFR 基因突变检测具有较高的灵敏度和特异度。

3.3. EGFR 突变型检测

结果显示，支气管灌洗液中 EGFR 基因 L858R 突变(图 1(a))和 EGFR 基因的野生型(图 1(b))。结果表明，对于活检阴性的患者可以利用 EGFR 基因突变的检测。

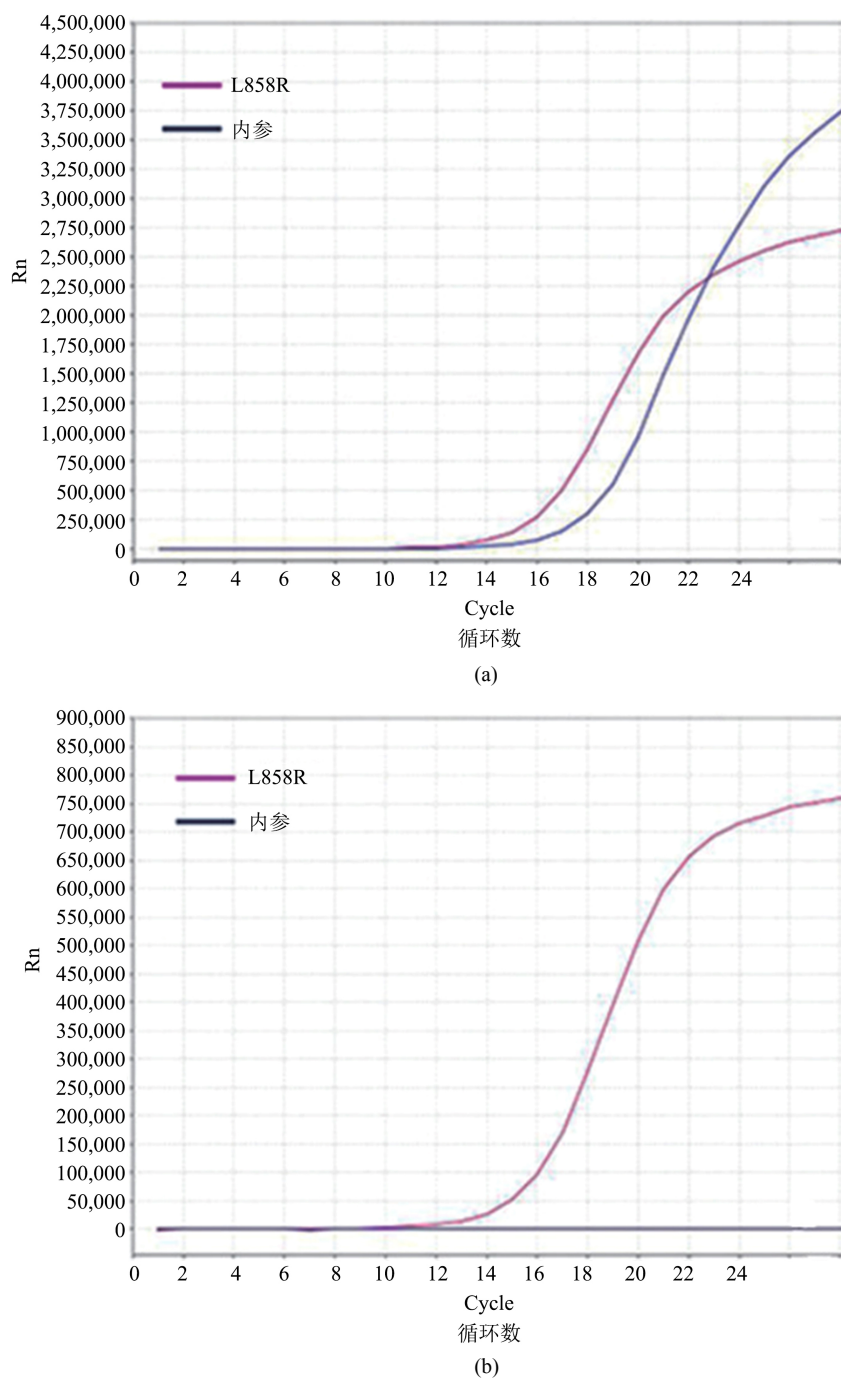


Figure 1. (a) L858R mutation of EGFR gene in bronchial lavage fluid; (b) Wild type of EGFR gene in bronchial lavage fluid

图 1. (a) 支气管灌洗液中 EGFR 基因 L858R 突变; (b) 支气管灌洗液中 EGFR 基因野生型

4. 讨论

我国是肺癌大国，每年的新发肺癌患者可达几百万，并且随着社会环境的变化，社会压力的剧增，大气环境的改变等，肺癌的发病率居高不下，而且有日益增加的趋势[5][6]。据相关流行病学专家调查发现，我国每年在肺癌治疗方面的医保支出高达数千万人民币，因此，如果对早期肺结节患者进行筛查，对患者的早期诊断和早期治疗提供依据，具有一定的临床意义。

对于具有早期临床症状的患者，利用支气管镜进行活检是最常用的诊疗手段。但是，支气管镜下视野较为局限，对于一些肺脏远端气管肺脏组织，支气管镜很难达到，另外，由于导航技术的局限，利用支气管镜下进行活检也有一定的误差[7][8]。因此，“液体活检”的理念也被学者提出。既往研究表明，肿瘤细胞具有迁移性，可以扩散到支气管液体和胸水等液体组织中，通过肿瘤细胞检测试剂盒，可以检测液体中肿瘤因子的表达[9][10]。在本研究中，收集支气管镜活检中阴性的患者为研究对象，检测其支气管灌洗液中肿瘤标志物 EGFR 基因的突变，从而为早期肺癌的检测提供可靠的诊断方法。

表皮生长因子受体(EGFR)基因的突变是与肿瘤的发生和发展密切相关的。既往研究表明，EGFR 基因突变与非小细胞肺癌密切相关[11]。贺荣芝等人[12]收集 NSCLC 患者的肿瘤组织，血液及胸水标本的 EGFR 基因，利用 RT-PCR 技术检测标本中 EGFR 的表达，结果表明，EGFR 基因的突变与非小细胞肺癌的分期密切相关。在本研究中，我们利用 RT-PCR 试剂盒检测支气管灌洗液中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的表达量，结果表明，灵敏度为 93.75% (30/32)，特异度为 100.0% (62/62)，阳性预测率为 100.0% (30/30)。充分说明，利用 EGFR 基因试剂盒检测支气管灌洗液中 EGFR 的表达量，可以有效的预测早期肺癌。

然而，本研究也存在一定的局限性，比如样本量较少的问题，所以，在后面的研究中，我们会进一步夸大样本量，从多个医疗中心选取样本进行分析。

综上所述，支气管冲洗液中表皮生长因子受体(EGFR)基因检测可以有效弥补支气管镜活检的不足，为临床上肺癌的诊断提供新的思路和方法，值得进一步推广和应用。

参考文献

- [1] National Lung Screening Trial Research Team (2019) Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-Up in the National Lung Screening Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1732-1742. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>
- [2] Field, J.K., Duffy, S.W., Baldwin, D.R., et al. (2016) The UK Lung Cancer Screening Trial: A Pilot Randomised Controlled Trial of Low-Dose Computed Tomography Screening for the Early Detection of Lung Cancer. *Health Technology Assessment*, **20**, 1-146. <https://doi.org/10.3310/hta20400>
- [3] 邓燕云, 肖国有, 王国栋, 等. 18F-FDG PET/CT 实时导航技术对肺结节穿刺活检的应用研究[J]. 中国医疗设备, 2020, 35(9): 30-34.
- [4] 谢绍密. LungPoint 导航系统引导下活检术与常规支气管镜活检术对结节病诊断价值的比较[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(6): 711.
- [5] 朱晓云, 高霞, 夏曙梅, 等. 人口老龄化对 1985~2009 年上海市金山区肺癌发病率变化影响的量化研究[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(6): 432-435.
- [6] 倪宗瓚, 巫秀美, 姚树祥, 等. 应用 ARIMA 模型动态分析高危人群的肺癌发病率[J]. 数理医药学杂志, 2001, 14(4): 294-296.
- [7] 李春燕, 崔冬华, 杜健. 局麻下电磁导航支气管镜与普通支气管镜的肺部病变活检成功率比较[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(2): 153-155, 161.
- [8] 邹俊勇, 赵伟和, 陈静璐, 等. 超声支气管镜引导下经支气管壁针吸活检术在非小细胞肺癌淋巴结系统性评价及可切除性分析中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 792-795.
- [9] 王付满, 吕希利, 张百江, 等. 液体活检在非小细胞肺癌靶向治疗中应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(7):

80-84.

- [10] 李均勇, 王椿, 周晓娟, 等. 液体活检指导下的非小细胞肺癌精准治疗[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(1): 49-53.
- [11] 田保国, 史艳春, 孙婷, 等. EGFR 基因突变类型及状态与晚期非小细胞肺癌化疗疗效的相关性[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(4): 521-524.
- [12] 贺荣芝, 刘川, 蔡婧, 等. 非小细胞肺癌组织、血液及胸水 EGFR 基因突变分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(4): 421-424.