

酪氨酸激酶抑制剂对非小细胞肺癌的效果研究

牛本道

(新疆维吾尔自治区石河子大学 新疆 石河子 832000)

【摘要】酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗后, 对于具有表皮生长因子受体 (EGFR) 突变或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的复发性或残留性非小细胞肺癌 (NSCLC), 手术干预的预后影响尚不清楚。我们旨在描述这种情况下接受抢救手术患者的特征和效果。我们收集和分析了在 EGFR 或 ALK-TKI 术后接受抢救手术的患者数据。进行单因素和多因素分析以确定 OS 和 RFS 的独立预后因素。36 例患者 (EGFR-TKI: 33, ALK-TKI: 3), 手术后三年的 OS 和 RFS 分别为 75.1% (95% 置信区间) 和 22.2%。在临床病理因素中, 在 TKI 时疾病进展和术前癌胚抗原 (CEA) 水平 ($\geq 5\text{ng/mL}$) 被证明是 OS 的较差独立预后指标。初始治疗的年龄较大 (≥ 70 岁) 和病理性 T 分期晚期 (T2-T4) 是 RFS 的较差预后因素。5.6% (2/36) 的患者发生了 3 级不良反应, 但在手术后 90 天内没有死亡的情况。研究表明, TKI 治疗后的抢救手术是安全可行的, 并且可能通过减少局部肿瘤负担而延长 OS 时间。

【关键词】非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 间变性淋巴瘤激酶; 酪氨酸激酶抑制剂

1 介绍

诸如表皮生长因子受体 (EGFR)、酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 等分子靶向疗法的出现极大地改变了转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的临床效果^[1]。但是, TKI 治疗很少导致肿瘤缓解。即使肿瘤发生完全反应, 它们实际上总是会在一段时间后获得对 TKI 的抵抗力, 并成为全身性疾病。在某些情况下, 肿瘤的扩散仅限于胸腔内。在这种情况下, “抢救手术”可能是一种治疗选择^[2]。EGFR-TKI 即使在发生巨大的临床反应后也无法根除微转移性肿瘤细胞。然而, 对于重生或残留的局部疾病, 手术切除可能有助于良好的局部控制和随后的长期生存。因此, TKI 治疗后的 NSCLC 抢救手术的疗效和意义可能与有或没有化疗的明确放疗后的 NSCLC 抢救手术的疗效和意义不同。但是, 每个研究中包括的患者数量非常有限, 患者的预后因素仍然不清楚。

最近, 在局部转移性 NSCLC 或进展性疾病 (oligo-PD) 中定义为支持局部巩固疗法 (LCT)^[3], 其定义为 ≤ 5 个病变的进展且总体为 PD, 用 TKI 治疗处理。此项研究的目的是描述接受 TKI 治疗后因胸腔内复发或残留疾病而接受抢救手术的 NSCLC 患者的特征和结果。

2 研究方法

我们收集了放射、化学放射和 TKI 治疗后各种抢救手术的数据。并且对 36 例在 TKI 治疗后接受抢救手术的患者进行了评估。本研究中包括的患者符合以下标准:

- (1) 用分子靶向疗法 (包括 EGFR-TKI 或 ALK-TKI) 对 NSCLC 进行事先治疗;
- (2) 在 TKI 治疗后没有作为手术切除的患者;
- (3) 组织学或细胞学诊断在任何时间点 (最好是在初次治疗之前) 对 NSCLC 进行检查;
- (4) 仅确认局部复发或持续性肿瘤, 以及所有胸腔外病变消失, 或影像学检查得到控制。除了全身性 TKI 治疗外, 我们还允许进行其他局部治疗, 例如放疗以控制胸腔外病变。

通过免疫组化筛选随后通过荧光原位杂交确认来筛选 ALK 重排。收集的关于 TKI 治疗的数据如下: TKI 的类型, TKI 治疗的持续时间以及对 TKI 治疗的最佳反应。评价类别如下: 完全缓解 (CR, 肿瘤完全消失), 部分缓解 (PR, 肿瘤减少 $\geq 30\%$ 或更多), 进行性疾病 (PD, 肿瘤扩大 $\geq 20\%$), 疾病稳定 (SD, 减少幅度小于 PR 或扩大幅度小于 PD)。收集的关于抢救手术的数据如下: 手术年龄, 术前癌胚抗原 (CEA) 值 (ng/mL), 手术前的临床阶段, TKI 治疗和抢救手术之间的时间, 手术时的 PS, 抢救手术的适应症, 手术程序 (切除范围, 淋巴结清扫, 联合切除术), 手术方法, 手术时间, 出血,

术后并发症和住院时间, 结果包括 30 天和 90 天死亡率, 肿瘤的病理数据组织学 EGFR 突变状态, ALK 重排, 病理性 TNM 分期和肿瘤大小。当我们切除邻近器官或进行纵隔淋巴结清扫的典型肺叶切除术时, 我们将其定义为联合切除术。

3 研究结果

共有 36 例患者接受了 TKI 治疗, 随后进行了抢救性手术。TKI 治疗的阶段如下: IIIA 期: 8, IIIB: 4, IV: 21, 术后复发: 3。在 21 例 IV 期疾病患者中, 有 12 例发生远处转移。转移部位包括脑, 骨骼, 肾上腺和对侧肺。在所有患者中均确认了驱动基因的改变, 并针对这些改变采用了 TKI 治疗。两名患者拒绝了首次手术, 因为一名患者患有 T4 病, 需要延长切除时间, 另一名患者在先前的手术后出现了肺部复发。从开始 TKI 到抢救手术的中位时间为 14 个月。31 例 (86.0%) 进行了肺叶切除术或比肺叶切除术更大的切除术, 而 7 例 (19.4%) 进行了联合切除术。中位手术时间为 225 分钟, 中位失血量为 90 mL。术后中位住院时间中位数为 8.5 天。29 例患者 (80.6%) 完成了完全切除, 手术切除标本的病理肿瘤分期如下: 阶段 I: 13, II: 4, III: 11 和 IV: 7。在 22/36 例患者中, 术后检查了基因改变。大多数外科手术标本具有与术前相同的 EGFR 突变。在 11 个样品中检测到 T790 M 突变。

抢救治疗后的 3 年和 5 年 OS 率分别为 75.1% 和 44.3%。同时, 所有患者的 3 年和 5 年 RFS 发生率均为 22.2%。患者的脑部 (33%) 和肺部 (31%) 经常复发。仅一名患者接受了脑转移的其他外科手术切除, 其他患者接受了全身治疗或放射治疗。

4 结论

在这项研究中, 我们证明了在 TKI 治疗后对 36 位肺腺癌患者进行抢救治疗可能对相应的驱动基因突变有好处。抢救手术后 3 年的 RFS 率为 22%, 但是 3 年 OS 率为 75%, 即使肿瘤已经转移, 我们仍观察到初始治疗后 5 年生存率高达 73%。这些结果表明, 抢救手术可能不足以获得全身无疾病的状态, 但可能通过控制局部疾病延长 OS 时间。

参考文献:

- [1] 孙雯娟, 赵静, 左玮, 等. 非小细胞肺癌患者小分子靶向药物临床使用现状分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 018(005):43-47.
- [2] 戚代江. 术中发现胸膜转移扩散的非小细胞肺癌外科手术治疗效果 [J]. 家庭保健, 2019, 000(030):95-96.
- [3] 杜建飞, 畅婕, 崔立春, 等. 同步放化疗治疗局部晚期 EGFR 野生型 NSCLC 合并 COPD 患者的临床疗效观察 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2017(05):56-60.