

• 论 著 •

非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态对 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响*

吴志美, 喻海忠, 桑玉玉[△]

(江苏省南通市中医院检验科, 江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌根治术后表皮生长因子受体(EGFR)基因突变状态对表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗效果的影响。方法 选择 2017 年 3 月至 2018 年 1 月于该院收治的 80 例非小细胞肺癌根治术后患者为研究对象, 均行 EGFR 基因突变检测。按照 EGFR 基因突变检测结果, 将 80 例患者中 36 例 EGFR 野生型者纳入 A 组; 其余 44 例患者均为 EGFR 突变型, 按照随机数字表法分为 B 组(24 例)和 C 组(20 例)。3 组均自术后第 2 周起接受顺铂+多西紫杉醇化疗方案治疗, 以 21 d 为 1 个化疗周期, 持续 4 个周期; 其中, C 组于化疗结束 2 周后行 EGFR-TKI 靶向治疗, 维持用药 4~8 个月。对比 3 组治疗前及治疗 6 个月时血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)水平, 比较 3 组不良反应发生情况, 并分析 6、12、18 个月时无病生存率的差异。结果 3 组治疗 6 个月时血清 NSE、CEA、CA125 水平均显著低于治疗前($P<0.05$); A 组治疗 6 个月时上述指标均显著高于 B、C 组($P<0.05$), B 组治疗 6 个月时上述指标均显著高于 C 组($P<0.05$)。3 组不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。C 组对 EGFR-TKI 靶向药物耐受性均较好, I 度肝肾损害发生率为 20.00%, I 度胃肠道反应发生率为 10.00%。A 组 6、12、18 个月无病生存率分别为 75.00%、55.56%、44.44%, B 组分别为 100.00%、83.33%、75.00%, C 组分别为 100.00%、100.00%、90.00%。经 Log-rank 检验, 3 组 6 个月无病生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$); A 组 12 个月无病生存率显著低于 C 组($P<0.05$), A、B 组 12 个月无病生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$), B、C 组 12 个月无病生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$); A 组 18 个月无病生存率显著低于 B、C 组($P<0.05$), B、C 组 18 个月无病生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态对 EGFR-TKI 靶向治疗及化疗效果具有重要影响, 术后采用 EGFR-TKI 靶向治疗的 EGFR 突变型患者无病生存率明显优于术后单纯化疗的 EGFR 野生型者。

关键词: 非小细胞肺癌; 根治性手术; 表皮生长因子; 靶向治疗; 化疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.014 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2489-06 **文献标识码:**A

Effect of EGFR gene mutation on targeted therapy and chemotherapy of EGFR-TKI in patients with non-small cell lung cancer after radical operation*

WU Zhimei, YU Haizhong, SANG Yuyu[△]

(Department of Clinical Laboratory, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To study the effect of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation status on targeted therapy and chemotherapy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) after radical resection of non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 80 cases of non-small cell lung cancer treated in our hospital from March 2017 to January 2018 were included as the subjects, and all of them were tested for EGFR gene mutation. According to the EGFR mutation test results, 36 of the 80 patients with EGFR wild-type were assigned to group A. The remaining 44 patients were all EGFR mutants, and were randomly divided into group B (24 cases) and group C (20 cases) according to the lottery method. All the three groups received cisplatin plus docetaxel chemotherapy from the second week after operation, with 21 days as a chemotherapy cycle, lasting for 4 cycles. Among them, group C received EGFR-TKI targeted therapy

* 基金项目: 江苏省社会发展重点项目(BE2017696)。

作者简介: 吴志美, 女, 副主任技师, 主要从事免疫学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yu15808942656@163.com。

本文引用格式: 吴志美, 喻海忠, 桑玉玉. 非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态对 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2489-2493.

(gefitinib or erlotinib) 2 weeks after the end of chemotherapy, and the drug was maintained for 4–8 months. Serum levels of neuron-specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the three groups were compared before treatment and at 6 months after treatment. Toxic and side effects of chemotherapy and targeted drugs were compared among the three groups, and disease-free survival rates were analyzed at 6, 12, and 18 months. **Results** The serum levels of NSE, CEA and CA125 in the three groups were significantly lower at 6 months after treatment than before ($P < 0.05$). The above indicators were significantly higher in group A than in group B and C at 6 months after treatment ($P < 0.05$), and were significantly higher in group B than in group C at 6 months after treatment ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the three groups in the rates of toxic and side effects of chemotherapy ($P > 0.05$). The tolerance of EGFR-TKI to EGFR-TKI was good in group C, 20.00% of patients with grade I and 10.00% patients with grade I diarrhea. The disease-free survival rates of group A were 75.00%, 55.56% and 44.44% in 6, 12 and 18 months, respectively, while those of group B were 100.00%, 83.33% and 75.00%, and those of group C were 100.00%, 100.00% and 90.00%, respectively. By Log rank test, there was no significant difference between the three groups in 6-month disease-free survival rate ($P > 0.05$). The 12-month disease-free survival rate in group A was significantly lower than that in group C ($P < 0.05$). And 12-month disease-free survival rate in group A and group B showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). The 12-month disease-free survival rate in group B and group C showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). The disease-free survival rate at 18 months in group A was significantly lower than that in group B and C ($P < 0.05$), while the difference in disease-free survival rate at 18 months in group B and C was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** After radical resection of non-small cell lung cancer, EGFR gene mutation status has an important impact on EGFR-TKI targeted therapy and chemotherapy, among which the disease-free survival rate of patients with EGFR-TKI targeted therapy combined with chemotherapy after surgery is significantly better than that of patients with EGFR-wild-type received chemotherapy after surgery.

Key words: non-small cell lung cancer; radical surgery; epidermal growth factor receptor mutation; targeted therapy; chemotherapy

非小细胞肺癌属原发性肺癌中最常见类型,据报道,近年来,其发病率呈逐年上升的趋势,占肺癌的 80%~85%,可能与吸烟、电离辐射等有关^[1]。目前,根治性手术是治疗早期非小细胞肺癌的标准治疗方案,但有报道显示,ⅠA~ⅡB 期患者术后 5 年生存率仅为 50%~80%,ⅢA 期者仅为 10%~30%^[2]。已有研究证实肿瘤局部复发及远处转移是非小细胞肺癌根治性手术治疗失败与患者死亡的主要因素,而术后辅以化疗,可预防癌症转移、复发,延长患者生存期^[3]。但有报道指出,含铂类的标准化疗方案仅对 30%左右的非小细胞肺癌患者有效,且不良反应较多^[4]。有研究显示,表皮生长因子受体(EGFR)家族参与细胞增殖、凋亡、运动及新血管形成,是肿瘤形成的关键因素;而 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已被临床公认为是治疗非小细胞肺癌有效的靶向药物,尤其对 EGFR 基因突变型晚期非小细胞肺癌者,能取得良好的临床疗效,且普遍存在良好的依从性和耐受性^[5]。但有报道指出,EGFR 基因突变状态是影响患者靶向治疗效果的重要因素,其对非小细胞肺癌根治术后辅助化疗效果的影响及 EGFR-TKI 靶向治疗联合化疗影响的结论尚不一致^[6]。基于此,笔者针对此方面展开相关研究,以供临床参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 1 月本院收治的 80 例非小细胞肺癌根治术后患者为研究对象。纳入标准:(1)非小细胞肺癌临床诊断参考《2010 中国肺癌临床指南》^[7],均经病理学、细胞学、组织学等检查确诊,且均已行单纯根治性手术,入组前未接受除单纯根治性手术外的任何抗肿瘤治疗,预计生存期>6 个月;(2)根据文献^[8]提到的病理 TNM 分期标准,患者 TNM 分期为ⅠB~ⅢA 期;(3)年龄≥18 岁,体能状况(PS)评分≤2 分;(4)首次接受术后辅助治疗[化疗和(或)靶向治疗],且均可耐受;(5)首次接受 EGFR 基因突变检测,无相关禁忌证。排除标准:(1)心、肾、肺等重要脏器功能不全及精神疾病;(2)ⅢB 期及Ⅳ期非小细胞肺癌;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)伴肺心病、肺气肿、慢性支气管炎或其他严重疾病;(5)过敏体质或对本研究所涉及的药物过敏;(6)妊娠或哺乳期女性。80 例非小细胞肺癌根治术后患者中,EGFR 野生型 36 例,EGFR 突变型 44 例。按照 EGFR 基因突变检测结果,将 80 例患者中 36 例 EGFR 野生型者纳为 A 组;其余 44 例患者均为 EGFR 突变型,按照随机数字表法分为 B 组(24 例)和 C 组(20 例)。3 组均自术后第 2 周起接受顺铂+多西紫杉醇化疗方案治疗,以 21 d 为 1 个化疗周期,持续 4

个周期;其中,C组于化疗结束2周后行EGFR-TKI靶向治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)手术方案:根治性手术具体方法参考文献[9]。(2)化疗方案:所有患者均自术后第2周起接受顺铂+多西紫杉醇化疗方案,以21 d为1个化疗周期,持续4个化疗周期。(3)EGFR-TKI靶向治疗方案:单药口服厄洛替尼。维持用药4~8个月。注意治疗期间,若有不可耐受的药物不良反应出现时,予以停药处理。

1.2.2 EGFR 基因突变检测方法 (1)标本采集及DNA提取。入院后采集患者清晨空腹静脉血3 mL,置入带分离胶的黄色促凝管中,常温下静置4 h后室温下3 000 r/min离心10 min,留取上层血清后置入Eppendorf管中,于-80℃保存备用。参考DNA提取试剂盒(德国Qiagen公司,QIAamp Blood Mini Kit型)操作说明书,提取DNA。结束后,采用Nanodrop2000核酸定量仪(美国Thermo公司),行DNA浓度及纯度测定,光密度(A)值($A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$)维持1.8~2.0。纯度要求满足后行DNA质量凝胶电泳检测,置入-20℃冰箱保存备用,保存时间<6个月。(2)EGFR基因突变检测步骤。将阳性质控品及Tap酶(EGFR21)取出,先行阳性质控品解冻处理,后振荡混匀,快速离心15 s待用。Tap酶(EGFR21)快速离心15 s备用。在45 μL 阳性质控品及45 μL 待测样品DNA中均加入2.25 μL Tap酶(EGFR21),在45 μL 超纯净水中加入2.25 μL Tap酶(EGFR21),涡旋器上混匀后快速离心15 s。于聚合酶链反应(PCR)管冰架上,将8联PCR管反应条条盖揭开。将混匀的DNA样品依次取5 μL ,沿PCR管的管壁加入8联PCR管反应条中。采用突变特异性扩增系统法(ARMS)行PCR扩增,检测EGFR基因外显子18、19、20、21突变情况。待8联PCR管反应条离心或轻甩处理后放入7300型荧光定量PCR仪(美国ABI公司)进行扩增。具体扩增程序如下:第1阶段,95℃5 min,1个循环;第2阶段:95℃25 s,64℃20 s,72℃20 s,15个循环;第3阶段:93℃25 s,60℃35 s,72℃20 s,31个循环;第4阶段,60℃时进行FAM、HEX信号收集,执行实时PCR。(3)检测结果判读。确定样品各反应管中突变Ct值及对应样品外控Ct值。当样品突变Ct值为阴性临界值及以上时,判定此样品为阴性或样品浓度低于检测试剂盒下限;当样品突变Ct值低于阴性临界值,且反应管突变Ct值低于阳性临界值时,该样品则属突变阳性;当样品突变Ct值低于阴性临界值,且反应管突变Ct值为阳性临界值及以上时,按照该反应管 ΔCt (ΔCt =突变Ct-外控Ct)进行结果判定。若 ΔCt 低于对应 ΔCt 的Cut-off时,则属突变阳性,反之则为阴性或低于检测限值。

1.2.3 血清肿瘤标志物的检测 分别于治疗前及治疗6个月时,采集患者静脉血3 mL,肝素抗凝,以2 500 r/min的速度离心10 min,取上层血清置于-20℃冰箱保存待测。采用i2000型化学发光免疫分析仪(美国雅培公司),以电化学发光法检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)水平,试剂盒均购自美国雅培公司。

1.2.4 不良反应的判断 参照美国国立癌症研究所制定的不良反应分级标准3.0版本^[10],分析骨髓抑制、神经毒性等不良反应发生情况。

1.3 观察指标 跟踪观察18个月,主要观察指标包括治疗前及治疗6个月时血清肿瘤标志物水平、化疗及靶向药物不良反应和6、12、18个月无病生存率。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0软件处理上述数据,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,两两比较采用Mann-Whitney U检验。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验;多组间对比采用方差分析,两两比较采用LSD-t检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,生存率的比较采用Log-rank检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床资料比较 3组临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 3组血清肿瘤标志物水平比较 3组治疗前血清NSE、CEA、CA125水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);3组治疗6个月时上述指标均显著低于治疗前($P<0.05$);A组治疗6个月时上述指标均显著高于B、C组($P<0.05$),B组治疗6个月时上述指标均显著高于C组($P<0.05$),见表2。

2.3 3组不良反应发生情况比较 3组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。C组对EGFR-TKI靶向治疗药物耐受性均较好,仅4例(20.00%)发生Ⅰ度肝、肾损害,2例(10.00%)发生Ⅰ度胃肠道反应。

2.4 3组无病生存率比较 A组6、12、18个月无病生存率分别为75.00%(27/36)、55.56%(20/36)、44.44%(16/36),B组分别为100.00%(24/24)、83.33%(20/24)、75.00%(18/24),C组分别为100.00%(20/20)、100.00%(20/20)、90.00%(18/20)。经Log-rank检验,3组6个月无病生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.221, P=0.637$)。A组12个月无病生存率显著低于C组,差异有统计学意义($\chi^2=4.485, P=0.030$);A、B组12个月无病生存率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.109, P=0.145$),B、C组12个月无病生存率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.284, P=0.258$)。A组18个月无病生存率显著低于B、C组,差异有统计学意义($\chi^2=4.462, 6.105$,

$P=0.035、0.013$);B、C 组 18 个月无病生存率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.260,P=0.262$)。

表 1 3 组临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性[<i>n</i> (%)]	病理类型[<i>n</i> (%)]		分化程度[<i>n</i> (%)]	
				鳞癌	腺癌	高分化	中-低分化
A 组	36	59.80±10.54	28(77.78)	23(63.89)	13(36.11)	4(11.11)	32(88.89)
B 组	24	60.02±10.74	13(54.17)	10(41.67)	14(58.33)	9(37.50)	15(62.50)
C 组	20	59.12±10.49	14(70.00)	7(35.00)	13(65.00)	5(25.00)	15(75.00)
<i>F</i> / χ^2		0.043	3.756		5.244		5.846
<i>P</i>		0.958	0.153		0.073		0.054

组别	<i>n</i>	TNM 分期[<i>n</i> (%)]		EGFR 基因突变位置[<i>n</i> (%)]			
		I~Ⅱ	Ⅲ	外显子 18	外显子 19	外显子 20	外显子 21
A 组	36	27(75.00)	9(25.00)	—	—	—	—
B 组	24	18(75.00)	6(25.00)	2(8.33)	12(50.00)	1(4.17)	9(37.50)
C 组	20	10(50.00)	10(50.00)	3(15.00)	10(50.00)	2(10.00)	5(25.00)
<i>F</i> / χ^2			4.364			1.507	
<i>P</i>			0.113			0.681	

注:—表示该项无数据。

表 2 3 组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(ng/mL)		CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月	治疗前	治疗 6 个月
A 组	36	24.50±3.46	16.02±3.04 [*]	13.26±1.24	9.18±1.15 [*]	33.15±2.78	23.92±1.30 [*]
B 组	24	25.02±3.42	14.23±3.02 ^{*#}	13.32±1.20	7.56±1.17 ^{*#}	33.06±2.80	22.40±1.20 ^{*#}
C 组	20	24.69±4.51	12.46±2.14 ^{*#△}	13.61±1.25	5.28±1.01 ^{*#△}	33.21±2.32	17.58±1.92 ^{*#△}
<i>F</i>		0.140	10.395	0.543	77.838	0.018	124.792
<i>P</i>		0.870	<0.001	0.583	<0.001	0.982	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组比较,[#] $P<0.05$;与 B 组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胃肠道反应			骨髓抑制			神经毒性		
		0 度	I 度	Ⅱ 度	0 度	I 度	Ⅱ 度	0 度	I 度	Ⅱ 度
A 组	36	29(80.55)	5(13.89)	2(5.56)	27(75.00)	9(25.00)	0(0.00)	31(86.11)	2(5.56)	3(8.33)
B 组	24	18(75.00)	4(16.67)	2(8.33)	18(75.00)	6(25.00)	0(0.00)	18(75.00)	4(16.67)	2(8.33)
C 组	20	18(90.00)	2(10.00)	0(0.00)	16(80.00)	4(20.00)	0(0.00)	16(80.00)	4(20.00)	0(0.00)
<i>H</i>			2.322			0.208			1.996	
<i>P</i>			0.313			0.904			0.369	

组别	<i>n</i>	肝、肾损害			过敏反应		
		0 度	I 度	Ⅱ 度	0 度	I 度	Ⅱ 度
A 组	36	29(80.55)	5(13.89)	2(5.56)	32(88.89)	4(11.11)	0(0.00)
B 组	24	20(83.33)	2(8.33)	2(8.33)	20(83.33)	4(16.67)	0(0.00)
C 组	20	16(80.00)	4(20.00)	0(0.00)	18(90.00)	2(10.00)	0(0.00)
<i>H</i>			1.412			0.560	
<i>P</i>			0.496			0.757	

3 讨 论

非小细胞肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,早中期

治疗主要以根治性手术为主,但有报道显示,其术后总复发和转移率为 30%~70%^[11]。而目前多项研究

表明,针对高危 I B~III A 期根治性手术后的非小细胞肺癌患者,行含铂类两药化疗方案常规治疗 4 个周期,可明显提高 5 年生存率^[12-13]。非小细胞肺癌根治术后行含铂类两药化疗方案能有效清除微小转移灶及微小残存灶,并将外周血循环肿瘤细胞清除,促使局部复发及远处转移减少,改善患者远期生存状况。但目前关于 EGFR 突变型患者与 EGFR 野生型患者对化疗疗效的差异性仍存在争议^[14-15]。

本研究结果显示,3 组治疗 6 个月时血清 NSE、CEA、CA125 水平均明显低于治疗前;而 A 组治疗 6 个月时上述指标均明显高于 B、C 组,B 组治疗 6 个月时上述指标均明显高于 C 组($P < 0.05$),提示非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态对 EGFR-TKI 靶向治疗及化疗疗效有明显影响。以往报道显示,CEA、CA125 等肿瘤标志物在非小细胞肺癌等恶性肿瘤患者中会出现一定程度的升高^[16]。且 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者化疗后血清 NSE、CEA、CA125 水平较野生型患者低^[17-18]。笔者认为,顺铂+多西紫杉醇化疗方案可有效减少肿瘤负荷,降低肿瘤恶性程度,促使血清 NSE、CEA、CA125 水平下降,但 EGFR 野生型和 EGFR 突变型患者血清肿瘤标志物水平差异有统计学意义($P < 0.05$),可能与其抑制原癌基因过度表达、增加抑癌基因表达量等有关。而 EGFR-TKI 靶向治疗能进一步清除恶性肿瘤细胞内 DNA 合成,加快机体对恶性肿瘤细胞的清除,使血清肿瘤标志物水平降低。

本研究结果显示,3 组 6 个月无病生存率差异无统计学意义($P > 0.05$),且 A 组 18 个月无病生存率显著低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态影响术后辅助化疗疗效。分析原因,有丝分裂原活化蛋白激酶途径属细胞增殖、分化、凋亡调节的信号传导通路,铂类药物可通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶通路,促使细胞凋亡;而 EGFR 基因突变易诱发 EGFR 过表达,亦通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶通路,促使肿瘤细胞对化疗的敏感性增加,但具体机制尚不明确。此外,本研究结果显示,A 组 12、18 个月无病生存率明显低于 C 组,证实术后采用 EGFR-TKI 靶向治疗联合化疗的 EGFR 突变型患者无病生存率明显优于术后单纯化疗的 EGFR 野生型者。有报道通过对 167 例 I B~III A 期行肺腺癌根治术的患者进行系统研究,发现含铂类化疗联合 EGFR-TKI 靶向治疗的 EGFR 基因突变型患者 2 年无病生存率达 87.4%,明显优于术后单纯化疗的 EGFR 野生型者(71.2%),与本研究结果相似^[19]。原因可能为 EGFR-TKI 靶向治疗能进一步抑制根治性手术后的残存病灶、微转移灶与外周血循环中肿瘤细胞,但具体机制有待今后深入研究。笔者认为,EGFR 靶向治疗经特定分子靶向药物识别及攻击肿瘤细胞特定分子靶点,可控制肿瘤发展、侵袭、转移,改善患者生存情况。此外,本研究

中 B 组与 C 组 12、18 个月无病生存率差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与观察时间较短、选取病例数偏少有关。

另外,本研究发现,3 组化疗不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),说明 3 组化疗的不良反应均较轻。而本研究中,C 组接受 EGFR-TKI 靶向治疗,仅 4 例发生肝、肾损害,2 例发生 I 度胃肠道反应,预示患者耐受性良好,证实 EGFR-TKI 靶向治疗安全性较高。笔者认为,术后辅助化疗联合 EGFR-TKI 靶向治疗,不良反应较轻,无严重后遗症,患者耐受性较好。

4 结 论

综上所述,非小细胞肺癌根治术后 EGFR 基因突变状态对 EGFR-TKI 靶向治疗效果具有重要影响,临床应引起足够重视。但本文因样本量偏小,观察时间受限,结果可能存在偏倚,故今后需深入探讨。

参考文献

- [1] 孙翠翠,张斯萌,温侗,等.晚期非小细胞肺癌肿瘤生长速率与临床病理特征及预后的相关性[J].中国医科大学学报,2019,48(8):673-677.
- [2] ZHANG Z, LIN J, PENG S, et al. Erratum to radical surgical resection after neoadjuvant targeted therapy in non-small cell lung cancer: a single-center retrospective study of 6 cases[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(6): E88-E89.
- [3] 韩玮,宋玉芝,何明,等. III A-N2 期非小细胞肺癌患者手术化疗后生存和复发影响因素及放疗的潜在意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(11): 861-867.
- [4] 姚舒洋,支修益. 稳中求新: 非小细胞肺癌术后辅助治疗进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(23): 1884-1886.
- [5] 孙岩萍,牛润桂,刘晓学,等. 吉非替尼一线、二线治疗表皮生长因子受体不同位点突变的晚期非小细胞肺癌效果分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(5): 315-319.
- [6] 王鸢,李敏,胡成平. 非小细胞肺癌 EGFR 基因少见突变及靶向治疗进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(2): 154-157.
- [7] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2010 中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 7.
- [8] RUFFINI E, FILOSSO P L, BRUNA M C, et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer - Lung Cancer Staging Project: a validation study from a single-center experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36(6): 1037-1044.
- [9] 张真格,梁朝阳,冯宏响,等. 非小细胞肺癌根治术后生存分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(13): 872-878.
- [10] DUECK A C, MITCHELL S A, MENDOZA T R, et al. Responsiveness of items from the Patient-Reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events[J]. Qual Life Res, 2014, 23(1): 37-38.
- [11] 潘越,王亚龙,王永岗,等. 40 例外科干预的 M1b 期非小细胞肺癌患者的临床病理特征和预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 63-67.

参考文献

- [1] 范建高,魏来,庄辉.非酒精性脂肪性肝病防治指南[J].中华肝病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] HENDRICKSON J E,ROUBINIAN N H,CHOWDHURY D,et al. Incidence of transfusion reactions:a multi-center study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication[J]. Transfusion, 2016, 56(10): 2587-2596.
- [3] 秦恩,马秀英,吴琴琴.成都地区人群脂肪肝与代谢综合征及高尿酸血症的关系探讨[J].四川医学,2014,35(3):321-323.
- [4] BALLESTRI S,ZONA S,TARGHER G,et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5): 936-944.
- [5] ALLEN A M,THEMEAU T M,LARSON J J,et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death:a 20 year-community study [J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1726-1736.
- [6] QVISTH V,HAGSTRÖM-TOFT E,MOBERG E,et al. Lactate release from adipose tissue and skeletal muscle in vivo;defective insulin regulation in insulin-resistant obese women[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(3):E709-E714.
- [7] WHITAKER-MENEZES D,MARTINEZ-OUTSCHOORN U E,LIN Z,et al. Evidence for a stromal epithelial 'lactate shuttle' in human tumors;MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts[J]. Cell Cycle, 2011, 10(11): 1772-1783.
- [8] 秦永军,孙杰生,王炳元,等.脂肪肝与非脂肪肝患者血常规的差异分析[J].临床肝胆病杂志,2010,26(2):163-166.
- [9] NAREIKA A,HE L,GAME B A,et al. Sodium lactate increase LPS2 stimulated MMP and cytokine expression in U937 histiocytes by enhancing AP21 and NF2B transcription activities[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(4): E5342-E5246.
- [10] 张旭艳,丁胜,杨帆,等. T2DM 患者血清 sP-selectin、sE-selectin、A-FABP、FFA 与胰岛素的关系[J].解放军预防医学杂志,2019,37(4):11-14.
- [11] SANYAL A J,CAMPBELL-SARGENT C,MIRSHAHI F,et al. Nonalcoholic steatohepatitis:association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities[J]. Gastroenterology, 2001, 120(5): 1183-1192.
- [12] LAGATHU F,CLAIRE G,BASTARD D,et al. Chronic interleukin-6 treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte;prevention by rosiglitazone[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 311(2): 372-375.
- [13] 李霖.大鼠非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪酸谱的研究[D].杭州:浙江大学,2007.
- [14] 查锡良,药立波.生物化学与分子生物学[M].北京:人民卫生出版社,2015:143-159.
- [15] MUÑOZ S,FRANCKHAUSER S,ELIAS I,et al. Chronically increased glucose uptake by adipose tissue leads to lactate production and improved insulin sensitivity rather than obesity in the mouse[J]. Diabetologia, 2010, 53(11): 2417-2430.
- [16] 薛珊,查琼芳,赵旭霁,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值[J].山东医药,2015,55(25):8-11.
- [17] LI X N,QIU D,PAN X,et al. Mutation of the epidermal growth factor receptor gene and its impact on the efficacy of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5397-5405.
- [18] LI B,SUN S Z,YANG M,et al. The correlation between EGFR mutation status and the risk of brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma [J]. J Neurooncol, 2015, 124(1): 79-85.
- [19] LI G,GAO S,SHENG Z,et al. The efficacy of Single-Agent epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in biologically selected patients with Non-Small-Cell lung cancer:a Meta-Analysis of 19 randomized controlled trials [J]. Chemotherapy, 2016, 61(4): 179-189.

(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-06-15)

(收稿日期:2020-02-03 修回日期:2020-05-11)

(上接第 2493 页)

- [12] 刘志远,洪梅,杨玖.立体定向同期放、化疗与手术后传统化疗治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J].医学临床研究,2018,35(8):1578-1580.
- [13] 翟春波,胡德宏,李伟,等.基因检测指导Ⅱ、ⅢA期非小细胞肺癌术后辅助化疗的临床研究[J].天津医药,2015,43(9):1030-1033.
- [14] 彭敏,翁一鸣,湛亮,等. EGFR-TKI 联合化疗对比单用 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性 Meta 分析[J].中国肿瘤,2018,27(11):874-880.
- [15] HUANG Q,LI J,SUN Y I,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): 1384-1392.
- [16] 薛珊,查琼芳,赵旭霁,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值[J].山东医药,2015,55(25):8-11.