

•肿瘤介入 Tumor intervention•

射频消融联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌的临床价值

刘宝东, 胡牧, 刘磊, 钱坤, 李元博

【摘要】 目的 回顾性分析射频消融(RFA)联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗 EGFR 突变非小细胞肺癌(NSCLC)的临床结果。**方法** 2009 年 6 月—2016 年 9 月收治的 67 例 NSCLC 患者接受 RFA 联合 EGFR-TKIs 治疗,观察其安全性及疗效。其中右肺 42 例,左肺 25 例;Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 49 例。**结果** 所有患者无围术期死亡。平均随访 21.9 个月。局部进展率为 19.4%(13/67),局部进展时间平均 18.1 个月。平均肿瘤无进展时间(PFS)为(34.0±5.0)(95%CI:24.2~43.8)个月,平均总生存时间(OS)为(36.0±4.2)(95%CI:27.8~44.3)个月。RFA 联合不同 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的平均 PFS 分别为(36.1±6.5)(95%CI:23.3~48.9)个月、(17.0±3.4)(95%CI:10.3~23.7)个月和(29.3±4.5)(95%CI:20.5~38.1)个月($P>0.05$);平均 OS 分别为(40.2±5.7)(95%CI:29.1~51.3)个月、(17.0±3.2)(95%CI:10.7~23.4)个月和(36.0±4.2)(95%CI:27.8~44.3)个月($P>0.05$)。**结论** 针对 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者,RFA 联合 EGFR-TKIs 可提高局部控制率,并延长肿瘤无进展生存期和总生存期。

【关键词】 射频消融;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-11-1036-04

Radiofrequency ablation combined with EGFR-TKIs for EGFR mutant non-small cell lung cancer: its clinical application LIU Baodong, HU Mu, LIU Lei, QIAN Kun, LI Yuanbo. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LIU Baodong, E-mail: xwliubaodong@aliyun.com

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the clinical efficacy of radiofrequency ablation (RFA) combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in treating EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From June 2009 to September 2016, a total of 67 NSCLC patients were treated with RFA combined with EGFR-TKIs therapy. The safety and therapeutic effect of the therapy were evaluated. The lesions were located in right lung ($n=42$) or left lung ($n=25$). Stage I NSCLC was seen in 5 patients, stage II NSCLC in 2 patients, Stage III NSCLC in 11 patients, and stage IV NSCLC in 49 patients. **Results** No perioperative death occurred. The average follow-up time was 21.9 months. The local progression rate was 19.4%(13/67), and the local progression time was 18.1 months. The average progression-free survival (PFS) was (34.0±5.0) months (95%CI:24.2–43.8 months), and the average overall survival (OS) was (36.0±4.2) months (95%CI:27.8–44.3 months). According to the use of different EGFR-TKIs after RFA, the patients were divided into gefitinib group, erlotinib group and icotinib group. In gefitinib group, erlotinib group and icotinib group, the mean PFS was (36.1±6.5) months (95%CI:23.3–48.9 months), (17.0±3.4) months (95%CI:10.3–23.7 months) and (29.3±4.5) months (95%CI:20.5–38.1 months) respectively ($P>0.05$), and the mean OS was (40.2±5.7) months (95%CI:29.1–51.3 months), (17.0±3.2) months (95%CI:10.7–23.4 months) and (36.0±4.2) months (95%CI:27.8–44.3 months) respectively ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of EGFR mutant NSCLC, RFA combined with EGFR-TKIs therapy

can improve the local control rate and prolong both PFS and OS.(J Intervent Radiol, 2018, 27: 1036-1039)

【Key words】 radiofrequency ablation; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; non-small cell lung cancer

在过去的十余年,微创和精准两大理念彻底改变了肺癌诊治的面貌^[1]。在微创治疗领域中,主要用于早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治愈性消融和中晚期 NSCLC 的姑息性消融^[2-3]。同时,以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)为代表的肺癌个体化治疗得到了临床证据的充分支持,对改善肿瘤患者无进展生存期(PFS)和生活质量具有重要临床意义。

有报道肺部肿瘤经过 RFA 和后续的 EGFR-TKIs 或化疗后,局部控制率为 89.3%^[4]。提示在今后临床工作中,只要基因检测结果允许,可以对 EGFR 敏感突变的患者在口服 EGFR-TKIs 的同时进行 RFA,即“分子靶向”+“物理靶向”,以便提高肿瘤的局部控制率。本文回顾性分析了 EGFR-TKIs 同期联合 RFA 治疗 EGFR 突变 NSCLC 的临床消融价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集了首都医科大学宣武医院胸外科收治的不能手术的初治 NSCLC 患者。入组对象:①高龄(>65 岁)、心肺功能差、拒绝手术或其它局部治疗如放疗;②经病理学证实为 NSCLC;③肿瘤大小 2~5 cm;④无严重合并症者;⑤ECOG 评分 0~2;⑥基因检测:采用蝎形探针扩增阻滞突变系统法(scorpion amplification refractory mutation system, scorpion ARMS)检测或二代测序(next-generation sequencing, NGS)发现 EGFR 敏感突变。

1.2 方法

1.2.1 RFA 术前检查包括血常规、肝肾功能、凝血指标、肿瘤标志物、胸部 CT、腹部 B 超、骨扫描、头颅核磁或全身 PET、肺功能、心电图等,以明确患者的一般状况、分期等。经患者本人和家属签署知情同意书。射频电极穿刺过程采用“四步穿刺进针法”^[5],根据肿瘤的位置,射频电极尽可能超过肿瘤边缘外 0.5~1 cm 组织,以便达到完全消融。消融结束后再次 CT 全胸扫描,观察肿瘤及周围组织结构变化和有无气胸、出血等并发症。确定无异常后,患者平卧病床送回病房静卧 2 h。针对术后可能出现的发热、咯痰带血等症状,给予预防性抗生素和止血等对症

处理。

1.2.2 EGFR-TKIs 治疗 RFA 后,根据基因检测结果选择口服 EGFR-TKIs(包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼),注意防治药物不良反应。

1.2.3 随访 所有患者在 RFA 后 4 周左右复查胸部 CT,并以此为基线,以后每 3 个月复查胸部 CT,与基线 CT 比较。近期疗效根据改良实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)评价^[6],包括完全消融、不完全消融和局部进展三分类。口服 EGFR-TKIs 耐药后缓慢进展或局部进展者可再次消融,并继续口服原 EGFR-TKIs 或改用化疗。远期疗效包括观察肿瘤 PFS 和总生存(OS)。

1.3 统计分析

采用 SPSS22.0 软件包处理,生存分析采用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验。

2 结果

2009 年 6 月—2016 年 9 月首都医科大学宣武医院胸外科收治的 67 例 NSCLC 患者入组。男 31 例,女 36 例,年龄 40~87 岁,中位年龄 68 岁。右肺 42 例(右上肺 25 例,右中叶 2 例,右下叶 15 例),左肺 25 例(左上肺 13 例,左下叶 12 例)。I 期 5 例,II 期 2 例,III 期 11 例,IV 期 49 例。病理学检查包括气管镜 2 例,经胸穿刺活检(transthoracic needle aspiration, TTNA)58 例,开胸探查 1 例,胸腔镜胸膜或心包活检 4 例,淋巴结活检 2 例,组织学类型包括腺癌 59 例,鳞癌 6 例,腺鳞癌 2 例。所有患者检测 EGFR 基因均有敏感突变,包括 19 外显子缺失突变 35 例,21 外显子 L858R 点突变 30 例,18 外显子 G719 突变 1 例,20 外显子 INS 突变 2 例(其中 1 例患者同时存在 21 外显子 L858R 点突变和 20 外显子 INS 突变)。31 例患者接受吉非替尼(gefitinib)治疗(250 mg,每日 1 次),9 例患者接受厄洛替尼(erlotinib)治疗(150 mg,每日 1 次),27 例接受埃克替尼(icotinib)治疗(125 mg,每日 3 次)。

接受 RFA 的肺部肿瘤平均大小(3.76 ± 1.52) cm ($1.50 \sim 9.00$ cm);71 个肿瘤,71 次消融,平均达到靶温度的时间(2.0 ± 1.6) min ($1.4 \sim 12.0$ min)消融时间平均(22.0 ± 7.9) min ($11.50 \sim 51.00$ min)。所有患者无围术期死亡,54 例消融过程顺利;13 例存在并

发病(包括 1 例断针,1 例恶心呕吐,2 例胸痛,3 例肺内出血,2 例胸腔内出血,7 例消融后气胸,其中 3 例需要胸腔闭式引流。部分患者同时合并有几种上述并发症)。

随诊截止至 2017 年 9 月 9 日,随访 3~87 个月,平均随访 21.9 个月。随访过程中 49 例无复发转移者继续口服原 EGFR-TKIs 治疗;13 例因肺原发

灶局部进展而再次消融,其中 4 例进行 2 次消融,术后继续口服靶向药物治疗或改用化疗,局部进展率为 19.4%(13/67),局部进展时间平均(18.09 ± 14.79)个月(95%CI:14.94~22.00);其余 5 例全身进展者死亡或改用化疗。平均 PFS 为(33.98 ± 5.00)个月(95%CI:24.17~43.78),平均 OS 为(36.04 ± 4.20)个月(95%CI:27.80~44.28)(见图 1)。

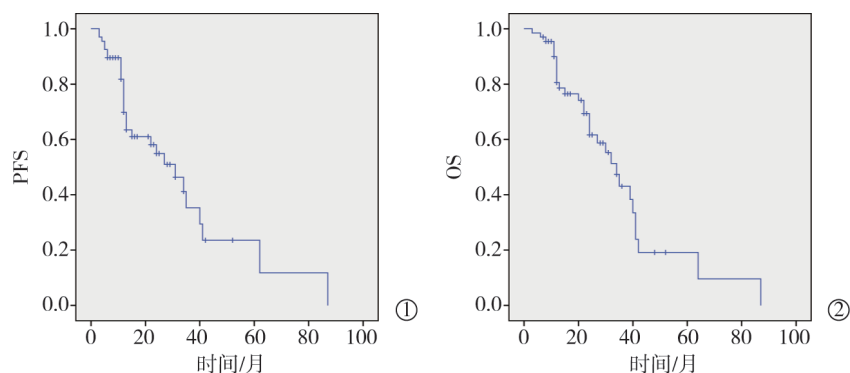


图 1 RFA 联合 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的 PFS 和 OS

RFA 联合不同 EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)治疗 NSCLC 的平均 PFS 分别为(36.1 ± 6.5)(95%CI:23.2~48.9)个月、(17.0 ± 3.4)(95%CI:10.2~23.7)个月和(29.3 ± 4.5)(95%CI:20.5~38.1)个月,中位 PFS 为(31.0 ± 5.8)(95%CI:19.6~42.4)个月、(15.0 ± 2.3)(95%CI:10.5~19.5)个月和(22.0 ± 10.3)(95%CI:1.9~42.1)个月,Log Rank(Mantel-Cox)

检验 $\chi^2=0.542$, $P=0.763$ 。平均 OS 分别为(40.2 ± 5.7)(95%CI:29.1~51.3)个月、(17.0 ± 3.2)(95%CI:10.7~23.4)个月和(36.04 ± 4.20)(95%CI:27.80~44.28)个月,中位 OS 分别为(35.0 ± 4.0)(95%CI:27.2~42.8)个月、(15.0 ± 1.6)(95%CI:11.9~18.1)个月和(41.0 ± 5.7)(95%CI:29.9~52.1)个月,Log Rank(Mantel-Cox)检验 $\chi^2=3.841$, $P=0.147$ (见图 2)。

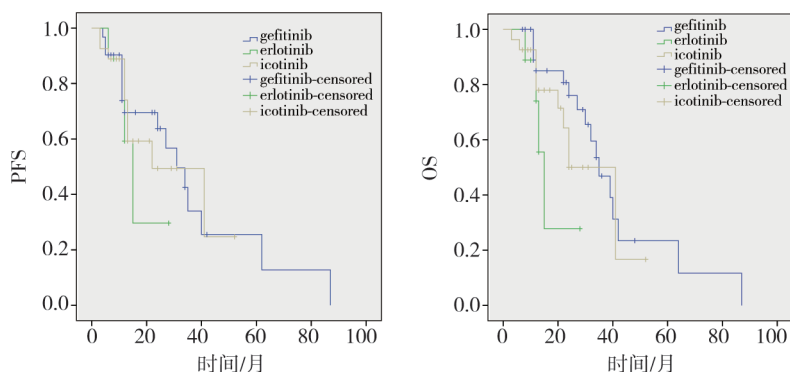


图 2 RFA 联合不同 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的 PFS 和 OS

3 讨论

在 NSCLC 中,28%为早期肺癌(即 I 期肺癌, T1-2aN0M0),其余 72%为中晚期肺癌^[7]。肿瘤消融治疗主要用于早期 NSCLC 的治愈性消融和中晚期 NSCLC 的姑息性消融^[2]。Liu 等^[8]回顾性研究了 RFA 治疗 29 例 I 期 NSCLC(I A 期 14 例, I B 期 15 例)的长期随访结果,肿瘤平均直径 2.9 cm(1.5~4.8),平均随访 25 个月,平均局部复发时间 24 个月;中

位 OS 和肿瘤特异性生存时间分别为 57 个月和 63 个月;1、3、5 年的 OS 分别为 90.5%、76.4%、65.5%,1、3、5 年的肿瘤特异性生存率分别为 95.2%、86.6%、74.2%。I A 期和 I B 期生存率 1 年为 87.5%和 92.3%,2 年 87.5%和 73.4%,3 年 87.5%和 58.7%($P=0.596$),平均生存时间分别为 65 个月(95%CI 51~79)和 55 个月(95%CI 38~71),两组间差异无统计学意义($P=0.596$)。Yang 等^[9]回顾性分析了 CT 引导下 MWA 治

疗 47 例早期 NSCLC, 平均随访 30 个月, 复发的中位时间为 45.5 个月。

近年来基因检测指导下的个体化治疗已经成为晚期 NSCLC 的标准治疗模式: 推荐对晚期肺癌患者做 EGFR 基因检测, 如果存在 EGFR 基因突变, 优选选择 EGFR-TKIs 治疗。EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者能够从 EGFR-TKIs 的治疗中获益, 在 PFS 显著优于化疗。多项 III 期临床研究证实, EGFR-TKIs 已经成为针对中晚期肺癌敏感突变人群的一线治疗首选^[10-15]。

有研究显示: RFA 后的肺部肿瘤局部控制率为 89.3%, EGFR-TKIs 治疗 PFS 为 13 个月, RFA 后 PFS 为 24 个月, 可以看出, RFA 联合后续治疗 (EGFR-TKIs 或化疗) 的局部控制率明显高于单独应用 EGFR-TKIs^[4]。本研究对 EGFR 敏感突变的初治 NSCLC 患者口服 EGFR-TKIs 的同时进行 RFA, 即“分子靶向”+“物理靶向”治疗。无围术期死亡, 并发症发生率 18.3% (13/71), 其中严重并发症 (需要胸腔闭式引流的气胸 3 例) 发生率 4.2% (3/71), 轻微并发症发生率为 14.1% (10/71), 与以往报道结果类似^[16], 说明 RFA 操作安全。本组 67 例患者均属敏感突变, RFA 联合 EGFR-TKIs 治疗的肿瘤局部控制率为 80.60%, 平均 PFS 为 34 个月, 平均 OS 为 36 个月, 说明 RFA 联合 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的有效性, 即射频消融提高了 EGFR-TKIs 的肿瘤局部控制率。本文也比较了联合不同 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的 PFS 和 OS, 尽管吉非替尼和埃克替尼治疗组优于厄洛替尼治疗组, 但是没有统计学差异。

总之, 针对 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者, RFA 联合 EGFR-TKIs 可提高局部控制率, 并延长肿瘤 PFS 和 OS。

[参考文献]

- [1] 支修益, 刘宝东. 肺癌诊治的两大理念: 微创和精准[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17: 1-3.
- [2] 刘宝东, 叶欣, 范卫君, 等. 影像引导射频消融治疗肺部肿瘤专家共识(2018 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21: 76-88.
- [3] 邹旭公, 李晓群. 肺恶性肿瘤射频消融治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 646-650.
- [4] 刘宝东, 李元博, 胡牧, 等. 射频消融在 EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌后局部进展的初步临床应用[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19: 859-863.
- [5] 刘宝东, 刘磊, 胡牧, 等. CT 引导下射频消融治疗肺内特殊部位恶性肿瘤的临床评价[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2013, 2: 7-10.
- [6] 刘宝东, 支修益. 影像引导下热消融治疗肺部肿瘤的局部疗效评价[J]. 中国医学前沿杂志·电子版, 2015, 7: 11-14.
- [7] Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American college of chest physicians and society of thoracic surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2012, 142: 1620-1635.
- [8] Liu B, Liu L, Hu M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for medically inoperable patients with clinical stage I non-small cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2015, 6: 327-333.
- [9] Yang X, Ye X, Zheng A, et al. Percutaneous microwave ablation of stage I medically inoperable non-small cell lung cancer: clinical evaluation of 47 cases[J]. J Surg Oncol, 2014, 110: 758-763.
- [10] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 947-957.
- [11] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 2380-2388.
- [12] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 121-128.
- [13] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 1122-1128.
- [14] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12: 735-742.
- [15] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13: 239-246.
- [16] 刘宝东, 刘磊, 胡牧, 等. CT 引导下射频消融治疗 400 例不能手术肺部肿瘤的安全性分析[J]. 中国临床医师杂志, 2013, 7: 154-156.

(收稿日期: 2018-06-08)

(本文编辑: 俞瑞纲)