

· 非血管介入 Non-vascular intervention ·

CT 引导下非小细胞肺癌耐药后再次肺穿刺活检的可行性及突变分析

王阳阳, 周志刚, 王 猛, 张永远, 李 帅, 杜可朴, 李亚丹

【摘要】目的 探索非小细胞肺癌(NSCLC)耐药后再次行 CT 引导下肺穿刺活检后的可行性及突变状态。方法 回顾性研究 2017—2018 年郑州大学第一附属医院进行的 220 例 CT 引导下 NSCLC 经过 EGFR-TKI 和 / 或化疗治疗后再次活检病例。结果 220 例患者, 腺癌多见; 共活检 220 次, 穿刺成功率 100%, 55.9% 在原发病灶取材, 多为实性结节, 肺内进针平均深度为 (2.4 ± 1.8) cm, 平均手术时间 (13.8 ± 5.6) min; 并发症发生率为 31.8%, 主要包括气胸 41 例 (18.6%) 和出血 24 例 (10.9%); 恶性细胞检出率为 91.8% (202/220), 4 例 (2%) 肺腺癌血管内皮生长因子受体 (EGFR)-TKI 治疗后转化为小细胞肺癌; 治疗后 EGFR 基因突变不一致率为 53.8% (49/91), 45 例 (49.5%) 出现 T790M 获得性耐药突变; 19 缺失突变伴 T790M 突变最常见, 占 38.5%。结论 NSCLC 患者治疗耐药后再次行肺穿刺活检安全可行, 可为病理诊断及分子分析提供足够样本; 治疗前后 EGFR 基因突变具有较大差异性; 组织学活检可以阐释耐药机制, 为靶向药物治疗失败或耐药的患者后续治疗方案提供指导意义。

【关键词】 获得性耐药; 非小细胞肺癌; 再次活检

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X (2020)-03-0274-04

Clinical feasibility of CT-guided percutaneous transthoracic needle re-biopsy of drug-resistant non-small cell lung cancer and analysis of mutation state WANG Yangyang, ZHOU Zhigang, WANG Meng, ZHANG Yongyuan, LI Shuai, DU Kepu, LI Yadan. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: ZHOU Zhigang, E-mail: hnzzg126@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinical feasibility of CT-guided percutaneous transthoracic needle re-biopsy (CTNB) for drug-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC), and to analyze the mutation state. Methods The clinical data of 220 patients with NSCLC, who underwent CT-guided CTNB after receiving EGFR-TKI and/or chemotherapy at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University of China during the period from 2017 to 2018, were retrospectively analyzed. Results A total of 220 biopsies were performed in the 220 patients, and most lesions were adenocarcinoma. The puncturing success rate was 100%, and 55.9% of the materials were taken from the primary lesions, most of them were solid nodules. The average depth of the needles puncturing into the lungs was (2.4 ± 1.8) cm, and the mean time spent for the procedure was (13.8 ± 5.6) min. The incidence of complications was 31.8%, including mainly pneumothorax ($n=41$, 18.6%) and hemorrhage ($n=24$, 10.9%). The detection rate of malignant cells was 91.8% (202/220). Transformation of adenocarcinoma into small cell lung cancer after EGFR-TKIs treatment was observed in 4 patients (2%). After treatment, the inconsistent rate of EGFR gene mutation was 53.8% (49/91), 45 patients (49.5%) developed T790M acquired drug-resistance mutation, and 19-deletion mutation associated with T790M mutation was the most commonly seen (accounting for 38.5%). Conclusion CT-guided percutaneous transthoracic needle re-biopsy is clinically safe and feasible for patients with drug-resistant NSCLC, which can provide sufficient samples for pathological diagnosis and molecular

analysis. An obvious difference in EGFR gene mutation exists between pre-treatment data and post-treatment ones. Histological biopsies can explain the mechanism of drug-resistance and provide guidance for formulating follow-up treatment plan in patients who fail or are resistant to targeted drug therapy. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 274-277)

【Key words】 acquired drug-resistance; non-small cell lung cancer; re-biopsy

肺癌是全球癌症死亡的主要原因,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有所有肺癌的 80%~85%,且多数患者在初步诊断时已处于中晚期阶段。传统的含铂双药方案及新兴的分子靶向药物为晚期肺癌患者带来了显著的临床获益。但表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗后多数患者在 9~14 个月内出现获得性耐药,主要是 T790M 突变(50%~60%)、MET 扩增和 Her-2 扩增(5%~22%)等^[1-2]。由于药物治疗引起的时间异质性或新发病灶的原因,疾病进展后指南均建议对患者进行再次活检,以明确耐药机制,选择精准的后续治疗;多项研究报道 50%~80% 耐药患者可以接受第二次活检^[1,3]。CT 引导下肺穿刺活检(computed tomography-guided needle biopsy, CTNB)作为一种微创的诊断方法,具有良好的诊断灵敏度、特异度和精确度。本次研究主要探讨 CT 引导下 NSCLC 患者耐药后再次肺穿刺活检的可行性及突变分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究 2017—2018 年郑州大学第一附属医院进行的 220 例 CT 引导下 NSCLC 经过血管内皮生长因子受体(EGFR)-TKI 和 / 或化疗治疗出现疾病进展后再次活检患者病例,评价标准参照 RECIST 1.1。

1.2 方法

术前常规行增强 CT 检查,明确肿瘤血供及其与周围脏器的关系,并行血常规、血生化、凝血功能、传染病及心电图等检查。根据患者影像学资料,设计进针点、进针角度及深度,穿刺途径应避开骨骼、神经及大血管等。根据病灶位置,患者取合适体位,嘱其平静呼吸。穿刺部位常规消毒、铺洞巾、2% 利多卡因 5 mL 分层麻醉至壁层胸膜。取 17 G 同轴套管活检针或 18 G 软组织活检针,按计划角度进针至胸膜外后,再次扫描并明确路径。按计划穿刺到位,再次行病灶区 CT 平扫,确定进针至病灶,进行多方位取材,标本满意后确定针道内无血液溢出后插入针芯,退出活检针,穿刺部位压迫止血。获取组织经 4% 甲醛液固定后送组织病理学检查。再次行 CT

平扫,观察有无气胸或出血等并发症。待病理结果明确后,根据患者及家属意愿决定都否行 EGFR 基因检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,使用描述性统计数据总结患者临床资料,包括数量、平均值、标准差以及分类变量的频率。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入 220 例 NSCLC 患者,本研究患者临床信息特征见表 1。再次活检患者平均年龄为(58.7±9.8)岁,女性患者略占优势(51.8%),71.4% 患者无吸烟史,20.5% 患者有肺癌手术切除史;最常见的组织学亚型是腺癌(86.8%);162 例行 EGFR 基因检测,132 例(81.5%)为致敏突变,60% 具有 EGFR-TKI 治疗史。

表 1 220 例患者临床资料及特征

临床资料参数	例数(%)
性别	
男	106 (48.2)
女	114 (51.8)
PS 评分	
0~2	203 (92.3)
3~4	17 (7.7)
吸烟史	
是	63 (28.6)
否	157 (71.4)
肺部手术史	
是	45 (20.5)
否	175 (79.5)
首次病理	
腺癌	191 (86.8)
鳞癌	25 (11.4)
大细胞肺癌	3 (1.4)
腺鳞癌	1 (0.5)
首次 EGFR 基因突变状态	
EGFR 突变	132 (81.5)
野生型	30 (18.5)
治疗史	
EGFR-TKI	66 (30)
铂类	88 (40)
EGFR-TKI 联合铂类	66 (30)

2.2 CT 引导下再次肺穿刺活检资料

220 例患者行 220 次活检,穿刺技术成功率 100%,55.9% 在原发病灶取材,活检病灶多为实性

结节(87.3%),肺内进针平均深度为(2.4 ± 1.8)cm,肺内调针次数(2.3 ± 1.6)次,平均手术时间(13.8 ± 5.6)min,多数肺穿刺采用17 G同轴套管针(77.3%)。见表2。

表2 220例患者再次行CT引导下肺穿刺活检资料

参数	数值
病灶/例(%)	
原发	123 (55.9)
继发	97 (44.1)
病灶成份/例(%)	
部分实性结节	28 (12.7)
实性结节	192 (87.3)
经过叶间裂/例(%)	
否	209 (95.0)
是	11 (5.0)
穿刺体位/例(%)	
侧卧	14 (6.4)
俯卧	102 (46.4)
仰卧	104 (47.3)
肺内调针次数/次	2.3 ± 1.6
穿刺深度/例(%)	
≤ 5 cm	56 (25.5)
> 5 cm	164 (74.5)
是否使用同轴针/例(%)	
否	50 (22.7)
是	170 (77.3)

2.3 并发症分析

220次再次肺穿刺未出现严重的并发症,如空气栓塞、严重血流动力学改变及死亡病例。总并发症发生率为31.8%,主要包括气胸41例(18.6%)和出血24例(10.9%),多为少量气胸及瘤周少量出血。1例位于下肺近肺门处,穿刺后出现中等量气胸,给予胸腔闭式引流术后,返回病房。

2.4 病理突变分析

恶性细胞再活检的总体检出率为91.8%(202/220),其中4例肺腺癌经一代EGFR-TKI治疗后转化为小细胞肺癌,约占2%;未能成功活检的病理主要包括:16例慢性组织炎及纤维成份,2例为肺组织及其他。

2.5 EGFR突变分析

122例患者再次活检后接受EGFR基因检测,EGFR突变率为77.9%(95/122),较治疗前降低3.6%。具有EGFR-TKI治疗史且前后均行EGFR基因检测有91例,49.5%(45/91)出现T790M获得性耐药突变;治疗前和疾病进展后相比,EGFR基因突变不一致率为53.8%(49/91),变化类型分为3种:野生型变为突变型($n=2$)、突变类型消失($n=2$)、突变类型增加($n=45$,伴T790M的复合突变),以19外显子缺失突变伴T790M突变最常见,占38.5%。见表3。

表3 91例接受EGFR-TKI治疗前后突变状态分析

治疗前 EGFR 突变状态	治疗后 EGFR 突变状态	例(%)
19del (+)	19del (+)	21 (23.1)
野生型	19del (+)	2 (2.2)
19del (+)	19del (+), T790M (+)	35 (38.5)
L858R (+)	L858R (+)	17 (18.7)
L858R (+)	L858R (+), T790M (+)	10 (11)
L861Q (+)	L861Q (+)	3 (3.3)
野生型	野生型	1 (1.1)
19del (+)	野生型	1 (1.1)
G719S(+); L747S(+)	野生型	1 (1.1)

3 讨论

我国肺癌发病率和死亡率逐年上升。近年来EGFR-TKI的研发为EGFR基因致敏型的NSCLC患者带来了新的曙光,但不可避免的是出现获得性耐药,主要机制有:①出现新的耐药驱动基因;②病理类型出现转变。目前国内指南均建议根据患者一次活检结果接受治疗出现进展后,需再次对病变组织进行检测,用以明确耐药机制,为患者的后续治疗方案制定提供参考依据^[1]。而不同的靶向药物发生耐药的机制不同,第一代EGFR-TKI耐药主要是T790M突变,第三代EGFR-TKI则为C797S突变等^[4]。再次活检测时优选组织学检测,病灶组织除了可进行分子检测外,还可监测组织形态学的改变例如NSCLC向小细胞肺癌(SCLC)的病理转化^[5]。

本研究再次活检与治疗前组织标本相比,基因突变的阳性率略有降低,治疗前EGFR突变率81.5%,高于再次活检标本的EGFR突变率77.9%。分析原因可能在于携带EGFR致敏突变的细胞对EGFR-TKI治疗敏感导致基因突变阳性被灭活,亦不排除再次活检小样本取材存在抽样误差导致假阴性^[6-7]。本组患者EGFR-TKI治疗后T790M突变率占49.5%(45/91),与多数报道一致^[8]。耐药后患者通过改用奥西替尼等针对性治疗方案获得了明显益处。此外,EGFR-TKI获得性耐药第二位点T790M突变位于EGFR激酶区域,并与EGFR突变共存,以19缺失突变伴T790M突变最常见,获得性T790M突变是EGFR突变型肺癌的亚群,其惰性增长在临床前试验和临床实践中都得到证实^[7]。本组检测出45例T790M突变均与19缺失突变(77.8%,35/45)或L858R共存(22.2%,10/45);45.1%患者EGFR状态与首次活检状态保持一致,未见基因状态的改变,对于此类患者可以继续服用第一代靶向药或者联合一线化疗方案进行治疗。另有部分罕见EGFR突变如外显子21的L861Q突变,本组中3例伴L861Q突变患者经EGFR-TKIs治疗后出现进

展,再次活检均无突变状态改变,可能与其对 TKIs 药物的灵敏度相对较低有关,有学者提出对于晚期 NSCLC 伴 EGFR-L861Q 突变的患者,采用一线化疗后达到疾病控制时,改用 TKIs 维持治疗,可能达到令人满意的效果^[9]。1 例化疗前 19 缺失突变和 1 例 G719S 和 L747S 双突变患者,经 EGFR-TKIs 治疗后变成了野生型,这种 EGFR 突变基因的丢失可能会导致肺癌细胞产生获得性 EGFR-TKI 耐药,其机制可能与激活 HER2/HER3、PI3K/AKT 信号通路的激活有关^[7]。另有 4 例肺腺癌经 EGFR-TKI 治疗后出现 SCLC 转化,约占 2%,后经抗 SCLC 方案治疗后,疗效评价为疾病稳定,这一结论可进一步证实通过肺穿刺活检所获得组织检测 EGFR 基因突变及组织形态学的改变的准确性及实用性,为临床的精准治疗提供充足证据。

关于 NSCLC 治疗后疾病进展再次经皮肺穿刺活检的安全性,其主要并发症是气胸和出血。本研究气胸发生率为 18.6%,出血发生率 10.9%,与首次肺穿刺活检的并发症发生率无明显差异^[10-11],否定了一些观点:化疗或靶向药物治疗后,随着成纤维细胞的形成导致纤维化和新发血管生成,再次肺穿刺活检可能会增加并发症的风险^[12]。此外,活检并发症还受限于术者操作水平、活检器材及患者配合情况等^[13]。本研究通过常规方法证明了 CTNB 对中期 NSCLC 患者是安全可行的。

曾有报道表明 CTNB 恶性细胞检出率为 75%~95%^[10,12,14]。本研究中,再次活检的恶性细胞检出率为 91.8%,与之相符。非肿瘤组主要是炎性细胞及纤维成份,考虑与药物杀灭瘤细胞后激活机体抗炎机制有关。由于活检取得的细胞或组织量有限,取样是可能出现抽样误差^[15];本组 1 例首次确诊为肺腺癌患者经吉非替尼治疗 18 个月后,肺穿刺活检为 SCLC,经过依托泊苷联合顺铂治疗 12 周期再次进展后,气管镜活检为腺鳞癌,该病例证实了小样本取样的局限性。再次活检后的样本除 EGFR 突变检测外,亦可检测 NSCLC 中的其他分子靶点例如 ALK 融合等,针对不同驱动癌基因突变的 TKIs 为 NSCLC 患者提供了显著临床益处。

本研究通过回顾性分析 220 例 NSCLC 患者再次活检的临床资料得出 3 个主要结论:① NSCLC 患者治疗耐药后再次行肺穿刺活检是安全可行的,可为病理诊断及分子分析提供足够样本;②检测获得性耐药突变包括 T790M 突变、MET 扩增、SCLC 转化等对后续制定诊疗方案具有重大意义;③活检

取得的组织量有限,确诊可能出现抽样误差。这项研究同样有一些局限性,主要的限制是其为回顾性研究,缺乏更多样本;其次未对再次活检后 NSCLC 患者进行随访,以评估预后。

[参考文献]

- [1] 中国临床肿瘤学会肿瘤生物标志物专家委员会《中国非小细胞肺癌患者 EGFR T790M 基因突变检测专家共识》制定专家组. 中国非小细胞肺癌患者 EGFR T790M 基因突变检测专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 2544-2551.
- [2] 皮 灿, 张一辰, 徐崇锐, 等. 表皮生长因子受体敏感突变阳性非小细胞肺癌耐药后的精准治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39: 94-97.
- [3] Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: a retrospective study[J]. Lung Cancer, 2016, 101: 1-8.
- [4] Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1689-1699.
- [5] John T, Bowden JJ, Clarke S, et al. Australian recommendations for EGFR T790M testing in advanced non-small cell lung cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13: 296-303.
- [6] 李 慧, 严 时, 刘显红, 等. 晚期肺腺癌患者一线治疗前后 EGFR 基因突变差异性分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21: 821-827.
- [7] 叶胜兵, 李 锐, 时姗姗. 肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药前后 EGFR 基因状态变化情况探讨[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46: 98-101.
- [8] Kim H, Chae KJ, Yoon SH, et al. Repeat biopsy of patients with acquired resistance to EGFR-TKIs: implications of biopsy-related factors on T790M mutation detection[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 861-868.
- [9] 王星星, 董雨桐, 梁婷婷, 等. EGFR-L861Q 突变对 TKI 类药物灵敏度预测分析及病例报道[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18: 592-598.
- [10] Tsai EB, Pomykala K, Ruchalski K, et al. Feasibility and safety of intrathoracic biopsy and repeat biopsy for evaluation of programmed cell death ligand-1 expression for immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Radiology, 2018, 287: 326-332.
- [11] 胡富天, 黄大钊, 李晓群, 等. C 臂 CT 引导肺穿刺活检术并发症的危险因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 49-53.
- [12] Kirita K, Izumo T, Matsumoto Y, et al. Bronchoscopic re-biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2016, 194: 371-378.
- [13] 李亚丹, 周志刚, 高剑波, 等. 全自动活检枪在 CT 引导下肺亚厘米结节穿刺活检中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 1082-1085.
- [14] Matsumoto T, Hasebe T, Baba Y, et al. feasibility and safety of CT-guided intrathoracic and bone re-biopsy for non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38: 3587-3592.
- [15] 胡 兰, 郭 庆, 文 丹, 等. CT 引导下经皮肺穿刺活检术诊断肺癌准确性的回顾性分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 274-277.

(收稿日期: 2019-05-26)

(本文编辑: 俞瑞纲)