



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.016

## · 临床诊治经验与教训 ·

# 奥希替尼治疗不同中性粒细胞/淋巴细胞比值的 T790M 基因突变肺腺癌骨转移患者的疗效比较

陈琬 王翠英 王琳 何冬雷 冯军

[关键词] 肺癌; 奥希替尼; 粒细胞淋巴细胞比值; 骨转移

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其中骨转移在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后耐药的 T790M 基因突变的肺腺癌等晚期非小细胞肺癌中的发生率非常高<sup>[1-2]</sup>。奥希替尼是近年来证据级别最高的对第 1、2 代 TKI 耐药的携带 T790M 耐药基因突变肺癌的一线靶向药物<sup>[3-4]</sup>。血常规检查中与炎症相关的细胞成分尤其是中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)可能影响肺癌患者的复发、转移和生存,NLR 对肺癌等多种恶性肿瘤的预后预测价值。有研究发现,NLR 与肺癌预后可能呈负相关<sup>[5-6]</sup>。我们通过对 50 例接受奥希替尼靶向药物治疗的肺腺癌骨转移 T790M 基因突变患者进行随访,旨在比较奥希替尼治疗不同 NLR 的 T790M 基因突变肺腺癌骨转移患者的疗效是否存在差异。

## 对象与方法

1. 对象:2015 年 2 月~2018 年 8 月海南省三亚中心医院收治的肺腺癌骨转移患者 50 例。纳入标准:(1)经组织病理检查确诊为肺腺癌;(2)经高通量测序检测 T790M 基因状态为耐药型突变型阳性;(3)经同位素全身骨扫描(ECT)、MRI、CT、正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像(PET/CT)或病理活检等检查排除其他骨骼疾病;(4)在奥希替尼治疗前 1 个月内接受血常规检查;(5)无骨转移灶手术、放疗或局部治疗指征或拒绝骨转移灶手术、放疗或局部治疗;(6)符合靶向药物治疗适应证。排除标准:(1)严重心、肺、肝、肾功能不全;(2)骨髓抑制;(3)间质性肺疾病;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分结果显示体力状态极差无法耐受靶向治疗、唑来膦酸等药物过敏;(5)患者本人拒绝使用靶向分子药物等。

## 2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均口服奥希替尼 80 mg 每日 1 次,均联合静脉滴注唑来膦酸 4mg 治疗骨转移,每月 1 次。一直使用至肿瘤进展,不能耐受不良反应者予以减量或暂停用药。口服奥希替尼腹泻者予蒙脱石散、盐酸洛哌丁胺止泻,静脉滴注

唑来膦酸发热者予退热对症处理。

(2)NLR 检测:奥希替尼治疗前 1 个月内检查血常规,如果多次检查则选取最接近奥希替尼开始治疗日期者计算 NLR。

(3)疗效及不良反应评价:所有患者均随访至 2019 年 2 月,随访率为 98.7%,若有失访患者则按删失计算。按照 WHO 实体瘤评估标准<sup>[2]</sup>对肺癌治疗疗效进行评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病态稳定(SD)和疾病进展(PD),客观有效率(ORR,%)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR,%)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。化疗 2 周期后复查评价疗效。每个治疗周期开始前进行病史询问、体格检查及血常规、肝肾功能、甲胎蛋白(AFP)、心电图、CT 或 MRI、超声检查,观察 Karnofsky 卡氏评分变化。随访评估中位生存时间。观察不良反应,按 WHO 抗癌药物不良反应标准评价,分为 0~IV 度。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定约登指数和最佳界值。采用 Kaplan-Meier 曲线分析生存率。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. 高 NLR 组和低 NLR 组患者临床资料比较:50 例患者接受奥希替尼靶向治疗前的中位 NLR 为 2.34,平均 NLR 为 2.74。ROC 曲线分析结果显示,以奥希替尼治疗前 NLR 判断患者接受治疗后的生存状态,ROC 曲线下面积为 0.572 ( $P = 0.006$ ),约登指数最大时的 NLR 为 2.1,因此以奥希替尼治疗前 NLR 为 2.1 作为界值,将 50 例患者分为高 NLR 组( $> 2.1$ ,27 例)和低 NLR 组( $\leq 2.1$ ,23 例)。两组性别、年龄及 ECOG 评分为 0 分、有吸烟史、原发灶行手术治疗、N 分期为 N1 期、有恶性胸腔积液、转移器官数量  $> 1$  个、有接受 1、2 代表表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗史患者比例及使用奥希替尼治疗时长比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 高 NLR 组与低 NLR 组患者疗效比较:高 NLR 组无 CR 患者,PR 6 例(22.2%),SD 6 例(22.2%),PD 8 例(29.6%),ORR 为 22.2%,DCR 为 44.4%。低 NLR 组无 CR 患者,PR 12 例(52.2%),SD 5 例(21.7%),PD 6 例(26.1%),ORR 为 52.2%,DCR 为 73.9%。低 NLR 组患者的 ORR 和 DCR 均高于高 NLR 组( $P < 0.05$ )。

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(814387);海南省卫生计生行业科研项目(18A200125)

作者单位:572000 海南省三亚中心医院(海南省第三人民医院)肿瘤内科(陈琬、王翠英、冯军);海南省人民医院肿瘤内科(王琳);海南医学院第一附属医院胃肠肿瘤外科(何冬雷)

表 1 高 NLR 组和低 NLR 组患者临床资料比较[例, (%) ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	ECOG 评分为 0 分	吸烟史	原发灶行 手术治疗	N 分期 为 N1 期	恶性胸腔 积液	转移器官 数量 > 1 个	接受 1、2 代 EGFR-TKIs 治疗史	使用奥希替尼 治疗时长 (个月, $\bar{x} \pm s$ )
高 NLR 组	27	15/12	57.6 $\pm$ 11.8	14(51.9)	15(55.6)	14(51.9)	4(14.8)	8(29.6)	10(37.0)	18(66.7)	13.8 $\pm$ 9.6
低 NLR 组	23	13/10	58.3 $\pm$ 10.3	15(65.2)	12(52.2)	12(52.2)	5(21.7)	6(26.1)	9(39.1)	16(69.6)	16.8 $\pm$ 9.7
$\chi^2/t$ 值		0.005	0.326	0.911	0.057	0.001	0.403	0.077	0.023	0.048	1.177
P 值		0.945	0.895	0.340	0.811	0.982	0.525	0.781	0.879	0.827	0.251

3. 高 NLR 组与低 NLR 组患者生存分析结果比较: *Kaplan-Meier* 曲线分析结果显示, 高 NLR 组患者的中位生存期为 13.0 个月, 生存期最短者为 7.0 个月, 生存期最长者为 47.0 个月, 现已死亡; 低 NLR 组患者的中位生存期为 29.0 个月, 生存期最短者为 13.0 个月, 生存期最长者为 42.0 月, 现肿瘤评价稳定, 带瘤生存。低 NLR 组患者的总生存率高于高 NLR 组 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

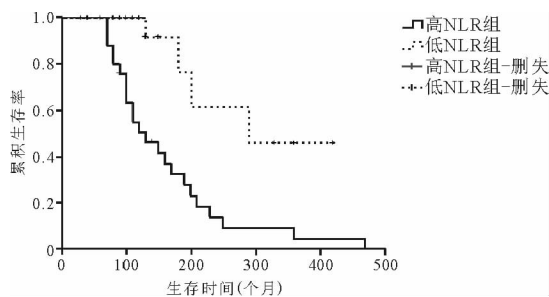


图 1 高 NLR 组和低 NLR 组患者生存率比较

4. 高 NLR 组与低 NLR 组患者不良反应比较: 服用奥希替尼的主要不良反应包括胃肠道反应、皮肤毒性、疲乏、骨髓抑制。两组患者均未出现 III ~ IV 级的严重不良反应, 均无因不良反应减量或停药退出本研究。高 NLR 组和低 NLR 组患者不良反应的总发生率比较差异无统计学意义 (77.8% 比 78.2%,  $P > 0.05$ ), 以上不良反应均较轻微, 经护胃止吐、止泻、抗皮肤毒性等对症支持治疗可缓解。见表 2。

表 2 高 NLR 组与低 NLR 组患者不良反应发生情况比较[例, (%) ]

组别	例数	胃肠道反应	皮肤毒性	疲乏	骨髓抑制
高 NLR 组	27	10(37.0)	8(29.6)	2(7.4)	1(3.7)
低 NLR 组	23	9(39.1)	7(30.4)	1(4.3)	1(4.3)

## 讨 论

目前 T790M 耐药基因突变的肺腺癌骨转移治疗方法主要为应用第 3 代 TKIs 奥希替尼或含铂双药化疗、骨转移灶的放疗、局部治疗及双膦酸盐治疗。奥希替尼耐药后体力状态较好的患者仍推荐继续维持奥希替尼治疗和骨转移灶进展后的局部治疗<sup>[6]</sup>。国内外研究发现包括肺癌在内恶性肿瘤患者的 NLR 与肿瘤微环境中免疫细胞密度呈负相关, 且即使接受过抗肿瘤治疗, NLR  $> 2.18$  的肺腺癌患者多预后不良; 治疗前低 NLR 患者的生存时间及疗效均优于高 NLR 患者<sup>[7-9]</sup>。

国外有回顾性研究结果显示, 恶性肿瘤患者分期越晚、细胞分化越差, 病理恶性程度越高, NLR 则越高<sup>[10]</sup>。而本研究结果显示, 高 NLR 组和低 NLR 组性别、年龄及 ECOG 评分为 0 分、

有吸烟史、原发灶行手术治疗、N 分期为 N1 期、有恶性胸腔积液、转移器官数量  $> 1$  个、有接受 1、2 代 EGFR-TKIs 治疗史患者比例比较, 差异均无统计学意义, 表明高 NLR 组和低 NLR 组患者的临床特征并无明显差别。可能原因为 NLR 与患者临床病理特征无关, 也可能与样本量较小相关。

本研究中, 低 NLR 组患者的 ORR 和 DCR 均高于高 NLR 组, 可能由于 NLR 升高的肺腺癌骨转移患者存在众多炎症因子如 IL-8、IL-17 等过表达, 使肿瘤的侵袭转移等恶性生物学行为加强<sup>[11]</sup>, 故高 NLR 组靶向药物治疗效果不如低 NLR 组理想。另外, 本研究中无论是高 NLR 组还是低 NLR 组的 ORR 均远低于 Mok 等<sup>[12]</sup>进行的一项随机、国际化、非盲、III 期临床试验结果中口服奥希替尼治疗的晚期非小细胞肺癌患者的 ORR (71%, 95% CI 65% ~ 76%), 可能与本研究入组的均为肺腺癌骨转移且接受过各线治疗的晚期患者疗效较差或样本量偏小有关。

本研究中 *Kaplan-Meier* 曲线分析结果显示, 高 NLR 组和低 NLR 组患者中位生存期均较长, 佐证了一项国际多中心、开放、III 期随机对照的临床试验 AURA3 研究结果, 奥希替尼在延长 T790M 耐药基因突变的肺腺癌患者生存期方面具有显著优势<sup>[13]</sup>。2015 年已有研究表明, 在接受立体定向放疗的非小细胞肺癌患者中, 低 NLR 组患者的预后优于高 NLR 组患者<sup>[14]</sup>。对于非小细胞肺癌患者, NLR 与预后关系的相关研究现主要集中在手术和放疗中, 对于靶向药物治疗方面的报道较少。本研究中, 低 NLR 组的总生存率高于高 NLR 组, 低 NLR 组、高 NLR 组患者中位生存期分别为 29.0 个月、13.0 个月, 而国外 Scilla 等<sup>[9]</sup>的研究结果提示, 对于接受了包括手术和放化疗等综合治疗后的非小细胞肺癌患者, 低 NLR 组、高 NLR 组患者的中位生存期分别为 25.0 个月、21.0 个月。本研究中高 NLR 组患者中位生存期明显低于国外研究中接受手术等综合治疗后的低 NLR 组患者, 提示可能与 Scilla 等<sup>[9]</sup>研究纳入的患者均为有手术机会的 III 期肺癌患者预后较好相关。目前国内外尚缺乏靶向药物治疗不同 NLR 的非小细胞肺癌患者的相关资料, 需要进一步进行多地区大样本的相关研究来佐证。

奥希替尼的主要不良反应为胃肠道反应、皮肤毒性、过敏、疲乏、骨髓抑制<sup>[15]</sup>。本研究中两组患者总体不良反应较轻, 且高 NLR 组和低 NLR 组患者不良反应的总发生率比较差异无统计学意义, 全部患者均可耐受不良反应, 提示靶向药物治疗肺腺癌骨转移患者的不良反应可能与 NLR 无关。

综上所述, 奥希替尼治疗 T790M 耐药基因突变的晚期肺腺癌骨转移效果好, 不良反应轻微, 较为安全。奥希替尼治疗低 NLR 的 T790M 耐药基因突变的晚期肺腺癌骨转移患者的疗效优于高 NLR 患者。对高 NLR 的非小细胞肺癌患者治疗前, 进行有效的降低 NLR 干预可能有望提高疗效<sup>[16]</sup>。

# 参 考 文 献

- [1] Cetin K, Christiansen CF, Jacobsen JB, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study[J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 247-254.
- [2] Reck M, Popat S, Reimnuth N, et al. Metastasis non small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up[J]. Ann Oncol, 2014, 25 Suppl 3: iii27-iii39.
- [3] Yashima H, Shimizu K, Araki T, et al. Assessment of DDR2, BRAF, EGFR and KRAS mutations as therapeutic targets in non-adenocarcinoma lung cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(5): 714-718.
- [4] 彭文贝, 韦晓山, 叶琳琳, 等. 非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 82-86.
- [5] Takahashi Y, Horio H, Hato T, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratios in patients with stage I non-small cell lung cancer after complete resection[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 suppl 3: 1324-1331.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会原发性肺癌诊疗指南(2018 年版)[M]. 人民卫生出版社, 2018. 49-50.
- [7] Choi Y, Kim JW, Nam KH, et al. Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(4): 602-661.
- [8] Shaverdian N, Veruttipong D, Wang J, et al. Pretreatment immune parameters predict for overall survival and toxicity in early stage non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(1): 39-46.
- [9] Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with locally advanced (Stage IIIA and IIIB) non-small-cell lung cancer treated with combined modality therapy[J]. Oncologist, 2017, 22(6): 737-742.
- [10] Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3): 542-550.
- [11] Liu Y, Wang ZX, Gao Y, et al. Preoperative inflammation-based markers predict early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(3): 266-274.
- [12] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexid in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J]. New Engl J Med, 2017, 376(7): 629-630.
- [13] 王洁, 皮灿. 奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在 EGFR T790M 阳性非小细胞肺癌骨转移患者中的疗效比较[J]. 循证医学, 2018, 18(1): 88-90.
- [14] Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(2): 280-285.
- [15] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [16] 董昕, 周宗政, 毕楠, 等. 局部晚期非小细胞肺癌患者放疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值对预后的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 60(6): 446-451.

(收稿日期: 2020-04-04)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.017

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.017

# · 病例报告 ·

## 胰腺分裂症合并胰胆管汇流异常一例

刘佳奇 钟敦璟 张荣琳 李依倪 宋健

[关键词] 胰腺分裂症; 胰腺炎; 内镜治疗

[中图分类号] R657.5

[文献标识码] B

患者, 女, 34 岁, 因“反复中上腹疼痛 4 年加重伴恶心、呕吐 2 小时”于 2018 年 11 月 25 日入住我院肝胆外科。患者入院前 4 年无明显诱因出现中上腹疼痛于当地医院行腹部超声检查示胆囊泥沙样结石, 诊断为“胆囊结石、胆源性胰腺炎”, 行腹腔镜胆囊切除术等治疗后症状好转出院。8 个月前无明显诱因再次出现上腹部疼痛 3.5 个小时伴呕吐就诊于我院肝胆外科, 诊断为“急性胰腺炎、胆囊切除术后”, 予抗感染、抑酸、保护胃黏膜、营养支持等治疗后症状好转。复查磁共振胰胆管造影 (MRCP) 示胆总管以上胆管扩张, 胰管无扩张, 胆总管末端狭窄, 建议行内镜逆行性胰胆管造影术 (ERCP)。患者拒绝行 ERCP 及进一步检查, 要求出院。2 小时前患者无明显诱因出现上述症状加重伴恶心、呕吐, 再次入住我院肝胆外科。体格检查: T 36.5℃, P 66 次/分, R 18 次/分, Bp 93/56 mmHg。急性病容, 神志清楚。心肺听诊无异常, 腹平软, 中上腹部压痛明显, 无反跳痛及肌紧张。

张, 肠鸣音 2 次/分, 余体格检查结果阴性。辅助检查: WBC 计数  $16.84 \times 10^9/L$  ( $4 \sim 10 \times 10^9/L$ , 括号内为正常参考值范围, 以下相同)、血淀粉酶 633 U/L ( $2 \sim 98$  U/L), C 反应蛋白 (CRP)、肝、肾功能未见明显异常。腹部超声检查结果示: 胆总管上段扩张, 肝内胆管扩张, 提示胆道梗阻可能。腹部 CT 检查结果显示: 胰腺未见明显异常, 肝内外胆管明显扩张, 考虑胆总管下段病变, 胆囊切除术后改变。腹部增强 CT 检查结果显示: 肝内胆管及胆总管扩张 (图 1A、1B), 胆总管下段改变 (胆总管下端于胰头钩突部分出一小分支与胰管汇合后流入十二指肠, 主干末端闭塞, 图 1C), 考虑畸形可能。MRCP 检查结果显示: 低位胆道梗阻, 考虑为炎症可能性大。诊断: 复发性胰腺炎。予患者吸氧、心电监护、禁食水、肠外营养支持、抑酸、止痛、抗感染、抑制胰酶分泌等治疗后, 上述症状较前好转, 为进一步诊治, 转入消化内科行 ERCP, 术中见十二指肠副乳头膨大, 经主乳头造影, 可见胆总管下段相对狭窄, 主胰管分支胰管汇入胆总管下段 (图 2A), 胆总管中上段及肝总管、肝内胆管明显扩张 (图 2B), 副胰管沿胰头体尾部走行, 轻度扩张 (图 2C)。确定诊断: 复发性胰腺炎, 胰胆管汇流异常, 胰腺分裂症 (不完全型)。予患者

基金项目: 海南省科技厅社会发展重点研发项目 (ZDYF2017118)

作者单位: 570100 海口, 海南省肿瘤医院消化内科

通讯作者: 宋健, E-mail: songjian0532@sina.com