



热点话题

酪氨酸激酶抑制剂耐药后：敢问路在何方

▲南昌大学第二附属医院呼吸科 叶小群

尽管表皮生长因子受体（EGFR）突变患者酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗效果较好，但是大多数患者最终要面临EGFR-TKI耐药的问题。

目前针对继发性耐药的治疗是当前研究的热点，主要集中在缓慢进展的患者的治疗策略、T790M突变阳性患者的治疗模式以及进展后加量的研究等。

疾病缓慢进展者
化疗仍是标准治疗

ASPIRATION 研究 2014年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会上报告的ASPIRATION研究，评估了TKI缓慢进展后的患者继续使用TKI治疗的疗效。结果显示，对于缓慢进展的患者，继续TKI治疗可为患者带来3.1个月左右的无进展生存（PFS）。这提示，对于部分RECIST标准进展的患者仍有可能从继续TKI治疗中获益。

IMPRESS 研究 在2014年ESMO大会上，全球多中心临床研究IMPRESS探讨了获得性耐药患者在疾病进展后继续TKI联合化疗对比化疗的临床疗效。结果显示，化疗基础上继续TKI治疗并未显著延长患者的PFS（5.4个月与5.4个月， $P=0.273$ ）。研究提示，对于EGFR-TKI耐药后的患者，化疗仍是标准治疗。

T790M 突变者 第三代 TKI 或为效选择

针对T790M位点的靶向治疗，可能对T790M突变阳性患者有良好疗效。

2014年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会公布了数项针对T790M位点

突变的第三代TKI疗效的研究，包括AZD9291、CO1686、HM61713等，结果均显示出良好临床疗效。AZD9291研究显示，所有患者的客观有效率可

达64%，PFS超过1年，患者的不良反应多数可耐受。第三代EGFR-TKI药物的出现，为部分继发性耐药后患者提供了一种新的有效治疗选择。

疾病进展者 剂量增加或可使部分患者获益

对于耐药的可能原因包括原有EGFR-TKI药物剂量不足。国内开展了一项针对既往埃克替尼治疗进展后进行埃克替尼增量的研究，在2014年ESMO大会上公布了结果。

结果显示，常规剂量治疗后非小细胞肺癌进展的患者，在增加埃克替尼剂量后可继续获益。常规剂量进展后采用剂量加倍（250 mg，3次/d）可使患者PFS延长2.1个月，继

续加量（375 mg，3次/d）后可继续延长2.4个月的PFS时间。研究提示，对于部分EGFR-TKI常规剂量治疗失败的患者采用剂量增加的方式仍可使一部分患者获益。

基于慢性炎症是肺癌的易感因素这一理论假说

小剂量非甾体类抗炎药或降低肺癌死亡

▲浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 顾阳阳 李和权

流行病学资料发现，肺部慢性感染性疾病（如肺结核）患者以及慢性非感染性疾病（如慢性阻塞性肺疾病）患者罹患肺癌的风险远高于无相关病史者，提示肺部炎症的持续存在是肺癌的重要诱发因素。

目前认为，参与肺部慢性炎症过程的免疫细胞（巨噬细胞和中性粒细胞等）、气道组分细胞（上皮细胞和成纤维细胞）在炎症过程中产生的诸多细胞因子（TNF- α 、TGF- β 、IL-10、IL-6及MMPs等）可导致上皮细胞的转化、

癌变并促进肿瘤周围血管形成，有利于肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭和转移。

TNF- α 是一种强“促癌剂”，启动了慢性炎症诱发肺癌的进程。可能机制为：TNF- α 可促进氧化应激产物一氧化氮（NO）的产生，而NO能通过氧化DNA和破坏某些DNA修复蛋白功能两种途径诱导上皮细胞产生突变。此外，TNF- α 尚能促进肿瘤细胞的存活。

TGF- β 可通过促进肿瘤细胞增殖、分化，以及直接或通过影响肿

瘤微环境中巨噬细胞、中性粒细胞的极化等方式间接促进肿瘤细胞的免疫逃逸。临床研究发现，TGF- β 与肿瘤浸润、侵袭及不良预后有关，肺癌患者体内TGF- β 水平越高其预后越差。

IL-10和IL-6 IL-10可通过诱导肿瘤特异性杀伤性T的凋亡而有利于肿瘤细胞的存活这一途径促进肺癌的发生，而IL-6则可通过促生长和抗凋亡两种途径促进肺癌细胞的生长。

MMP 是一种蛋白水解酶，可通过裂解各种细胞外基质成分而促进肺癌细胞的侵袭和转移。此外，MMP尚可通过诱导肺癌细胞增殖、分化及周围新生血管形成等途径促进肺癌的发生发展。

上述大部分细胞因子尚可通过促进上皮细胞间质转化（EMT）而诱导肺癌的发生。研究发现，TNF- α 、IL-6、前

列腺素-E2（PGE2）及TNF- β 等前炎症因子可作用于与Snail家族、Zeb家族、Twist等转录调节因子抑制钙粘着蛋白-E转录，使上皮细胞出现钙粘着蛋白-E的表达缺失，引起细胞间黏附消失，促进肿瘤细胞的侵袭和转移，而且这些转录因子对于早期肺癌的发生发展有着一定的促进作用。

值得一提的是，NF- κ B通路无论在诱导细胞因子的产生，还是诱导上皮细胞的转化（包括EMT）和癌变、促进肺癌细胞的存活和增殖、转移和血管生成等过程中都发挥十分重要的作用。

基于慢性炎症是肺癌的易感因素这一理论假说，以慢性炎症为靶点的肺癌化学预防和治疗也取得一些可喜成绩。文献Meta分析提示，小剂量非甾体类抗炎药（NSAID）的应用可降低肺癌死亡率。临床和实验研究均发现，NSAID可通过下调COX-2（图1）而诱导肺癌细胞凋亡，而且NSAID尚可抑制肺癌细胞NF- κ B通路的活化。

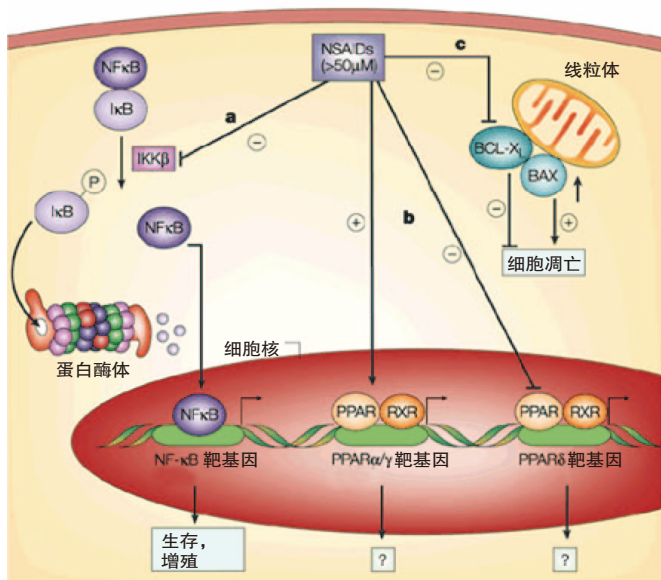


图1 高剂量NSAID独立诱导COX-1或COX-2凋亡

论道呼吸

国内呼吸介入游学笔记（一）

呼吸介入的春天即将来临

▲解放军总医院 田庆

隆冬时节，乘着高铁从北京来到天津医科大学总医院（总医院），开始了国内呼吸介入游学的第一站。总医院的呼吸内镜室位于内镜中心，离病房有点远，但这种设置的方法也有好处：省去了呼吸科单独管理带来的诸多不便。早就知道冯靖大夫在现场细胞学方面做了很多，我想，来看看一定会有收获的。

当日冯大夫为和我多交流一些时间，上午仅安排了4台气管镜操作，平时都有10~20台，一直做到下午1~2点也是很平常的，这也是大多数呼吸科气管镜室的状态，工作量和体力强度不是一般的大。

第一例是肺部阴影的诊断，刷检、钳取等各种常规的活检方式都做到了。现场细胞学非常给力，短短一两分钟，细胞学的影响已经呈现在气管镜室的高清显示器上了，是否再活检、初步诊断是什么已经都很清楚了。

第二例是TBNA纵隔淋巴结穿刺活检。说实话EBUS-TBNA做了这么多了，还没有真正做过TBNA。冯大夫的穿刺手法很熟练，第4组、第7组都有穿刺。但是我仔细看了一下，穿刺出来的标本较EBUS-TBNA的穿刺标本要小，分析原因可能是他

应用普通注射器来抽吸组织，这样产生的负压要比EBUS-TBNA的负压针产生的负压小很多；并且穿刺的角度比EBUS-TBNA要小，尤其在第4组，很难达到淋巴结正中的位置。

第三例是一例肺纤维化的患者接受气管镜检查，主要目的是获得肺泡灌洗液，进行细胞分类等检查，对肺纤维化的诊断可以起到辅助的作用。很多医院由于人力等原因不是非常重视肺泡灌洗液的进一步检查，其实肺泡灌洗液是临床宝贵的样品，对呼吸疾病的临床科研是非常好的切入点。有条件的单位能把它利用好，对临床科研真的是一件大好事。

“术业有专攻”。每个呼吸介入医生的特长不一样，加上现在呼吸介入技术种类繁多，一个医生不可能掌握所有操作，只要努力把一两项做到最好，就很不容易了。另外，最让人吃惊的是，这里的细胞学设备是冯医生用自己的经费购置的。现在有多少人能自掏腰包做临床、科研？也许是兴趣使然吧，在兴趣的驱动下作出“失去理智”的事情倒是可以理解的。

走出总医院，寒风中已经带着些许的春意，春天快来了，呼吸介入的春天快来了。