

ALK重排型肺癌出现克唑替尼获得性耐药与遗传改变的异质性相关

Soyeon Kim, PhD,*§ Tae Min Kim, MD, PhD,*†§ Dong-Wan Kim, MD, PhD,*† Heounjeong Go, MD,†
Bhumsuk Keam, MD,*† Se-Hoon Lee, MD, PhD,*† Ja-Lok Ku, PhD,* Doo Hyun Chung, MD, PhD,†
and Dae Seog Heo, MD, PhD*†

背景: 间变型淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的非小细胞肺癌 (NSCLC) 对ALK抑制剂克唑替尼十分敏感。然而, 通过多种机制不可避免地会出现获得性克唑替尼耐药。为此, 我们开展了本研究, 旨在甄别可导致克唑替尼耐药的遗传变异。

方法: 从7例出现获得性克唑替尼耐药的ALK阳性NSCLC患者中获取肿瘤标本, 并对这些患者进行ALK、EGFR和KRAS突变及ALK、EGFR基因扩增分析。在克唑替尼敏感和耐药的ALK阳性肺癌细胞体外实验中, 比较了克唑替尼的细胞毒性及ALK下游信号转导变化。

结果: 经过中位6个月(4~12个月)的有效时间, 7例ALK阳性NSCLC患者均出现获得性克唑替尼耐药。3例患者出现继发性ALK突变, 其中1例患者出现2种突变: L1196M (n=2) 和

G1269A (n=2)。值得注意的是, 1例患者可见ALK基因拷贝数增加(与克唑替尼治疗前标本相比增加4.1倍)和高多体性EGFR L858R突变。5例恶性胸腔积液患者的上清液中可见高浓度双调蛋白(116.4~18934.0pg/mL)。来自1例G1269A突变患者的SNU-2535细胞与H3122 CR1细胞相似对克唑替尼耐药。L1196M和G1269A突变体克隆细胞对克唑替尼的敏感性较低, 且无法抑制这些克隆的ALK下游信号转导。

结论: 克唑替尼治疗有效后产生耐药的ALK重排NSCLC患者中, 与克唑替尼耐药有关的遗传变异具有异质性。

关键词: 间变型淋巴瘤激酶, 非小细胞肺癌, 克唑替尼, 获得性耐药, ALK突变

(*J Thorac Oncol.* 2013;8: 415-422)

行单纯手术切除的食管鳞状细胞癌患者的预后因素和结局 评估美国癌症联合委员会发布的食道鳞状细胞癌分期系统第7版

Shao-bin Chen, MD,* Hong-rui Weng, MD,* Geng Wang, MD,* Jie-sheng Yang, MD,*
Wei-ping Yang, MD,* Di-tian Liu, MD,* Yu-ping Chen, MD,* and Hao Zhang, MD, PhD*†§

引言: 对于美国癌症联合委员会 (AJCC) 发布的食道鳞状细胞癌 (ESCC) 的分期系统 (第7版), 我们需要更多的数据验证其有效性。本项回顾性研究旨在判定影响单纯手术切除的ESCC患者生存的预后因素, 并对新的AJCC ESCC分期系统进行评估。

方法: 根据新的分期系统对2011例行单纯手术切除的ESCC患者的单中心队列数据进行了回顾, 并采用单因素和多因素分析来判定影响患者预后的因素。

结果: 此组患者1年、3年和5年总生存率分别为83.5%、57.4%和47.4%, 中位生存时间为51.0个月。年龄、组织学分级、R分类、pT分类、pN分类、pM分类、pTNM分期以及淋巴结转移

程度均为独立预后因素 ($P<0.05$)。亚组分析发现, pN2与pN3 ($P=0.159$)、IA期与IB期 ($P=0.922$) 的患者生存均无显著差异。与pT1N0M0组织分级相比, 利用肿瘤浸润程度进行细分以及改进的淋巴结转移分类 (0、1、2~3、≥4个阳性淋巴结) 可更好地反映生存优势。

结论: 利用AJCC的食管鳞状细胞癌分期系统 (第7版) 对生存进行预测是可行的。然而, 我们的研究发现肿瘤位置对患者术后生存并未产生影响。肿瘤pT1N0M0和N分类的下一级划分可能需要进一步改进。

关键词: 癌症分期, 食道鳞状细胞癌, 预后, 生存

(*J Thorac Oncol.* 2013;8:495-501)