

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.017

· 个案报告 ·

奥希替尼联合厄洛替尼治疗 EGFR-T790M 与 C797S 反式突变的肺腺癌一例并文献复习

Osimertinib combined with erlotinib for the treatment of lung adenocarcinoma with EGFR-T790M and C797S transmutation: A case report and literature review

王小艳, 汪睿, 姚圆圆, 徐玲玲, 王安邦(安徽省胸科医院 肿瘤二科, 安徽 合肥 230000)

在中国晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率高, 约占腺癌的 54.5%、非腺癌的 15.1%^[1]。酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)相比于化疗显著提高了 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的生活质量和生存率。但是一代(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)、二代(阿法替尼、达克替尼)和三代(奥希替尼)TKI 治疗后都不可避免地会发生耐药, 且耐药机制不尽相同。第一代和第二代 EGFR-TKI 的主要耐药机制(约占 50%)为 T790M 突变^[2]。第三代 EGFR-TKI 能不可逆地抑制 EGFR-T790M 突变, 已被批准用于 EGFR TKI 治疗后进展的 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者; 第三代 TKI 最常见的耐药机制是 C797S 突变(约占 30%)^[3]。体外研究^[4]表明, 如果 EGFR C797S 和 T790M 存在反式突变, 可联合应用一代和三代 TKI。本文报道 1 例肺腺癌患者历经了一代 TKI 联合化疗、三代 TKI 治疗后发生耐药并出现 C797S 反式突变, 后续使用一代联合三代 TKI 治疗, 截至发稿时持续有效, 获得 14 个月的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1 病例资料

女性患者, 42 岁, 无吸烟史。2015 年 6 月 30 日因干咳及胸闷、胸痛, 活动后气喘, 行胸部 CT, 示: 右肺上叶占位伴纵隔淋巴结肿大, 右侧胸腔及心包积液(图 1A)。2015 年 7 月 15 日入我院, 查体: 左锁骨上可触及一直径约 1 cm 的肿大淋巴结, 右下肺呼吸音低, 余未见异常。行左锁骨上淋巴结穿刺, 细胞学检查见异型细胞, 考虑其可能为转移性癌细胞。行 CT 定位下右上肺穿刺活检术, 病理检查提示为肺浸润性腺癌。扩增受阻突变系统法(amplification refractory mutations system, ARMS)检测肺穿刺组织标本, 结果提示为 EGFR 19 外显子缺失突变(19 exon deletion mutation, 19del)。行腹部 CT、脑 MRI、骨扫描等检查, 未见转移。诊断为右肺腺癌伴左锁骨上淋巴结、胸腔、心包转移 cT1N3M1a IV A 期, 体力状态评分

(physical stamina, PS)为 1 分。2015 年 7 月 26 日开始口服厄洛替尼(150 mg, 1 次/d)治疗。2015 年 8 月, 患者咳嗽改善, 但仍有胸闷, 活动后气喘症状。2015 年 8 月 25 日行胸部 CT, 提示右上肺病灶较前略有缩小, 左锁骨上淋巴结缩小, 实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)右肺肿瘤缩小但未达 30%, 疗效评价为疾病稳定(stable disease, SD)。为进一步提高疗效, 改善患者闷喘症状, 2015 年 8 月 30 日至 2015 年 12 月 28 日给予患者培美曲塞(500 mg/m²)联合卡铂化疗 6 个周期, 同步给予厄洛替尼治疗, 主要不良反应为骨髓抑制和消化道不良反应, 均为 II 级。化疗期间, 每 2 个周期复查 CT 评估疗效。2015 年 10 月起, 患者咳嗽、胸闷症状完全缓解, 胸部 CT 示右肺病灶缩小, 右侧胸腔积液消失, 心包积液减少(图 1B)。2016 年 12 月 26 日, 患者右侧胸腔积液复发(图 1C), 行右侧胸腔闭式引流, 胸水细胞学检查见腺癌细胞, 胸水二代测序(next generation sequencing, NGS)示 EGFR-19del、T790M 突变。2017 年 1 月 21 日停用厄洛替尼, 更换为奥希替尼(80 mg, 1 次/d)治疗, 无不良反应, 2017 年 3 月 15 日复查胸腔积液消失(图 1D)。2018 年 8 月 7 日再次出现右侧胸腔积液, 右肺病灶、心包积液稳定(图 1E), 血浆 NGS 检测示 EGFR c797S 突变, 与 T790M 呈反式构型(EGFR-19del)。予厄洛替尼联合奥希替尼治疗, 主要不良反应为 II 级食欲减退(给予抑酸保护黏膜治疗后改善)、I 级皮疹和腹泻(未处理)。2018 年 9 月 12 日复查胸腔积液消失, 定期复查。2019 年 7 月 30 日入院, 胸部 CT 示右肺病灶稳定, 心包少量积液, 无胸腔积液(图 1F); 腹部 CT、脑 MRI、骨扫描等检查未见肿瘤转移。一线使用厄洛替尼联合培美曲塞/卡铂化疗, PFS 为 17 个月; 二线行奥

【作者简介】 王小艳(1983-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肺癌的诊断和综合性治疗, E-mail: 3255076@qq.com

【通信作者】 汪睿(WANG Rui, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事胸部肿瘤的鉴别诊断和个体化治疗以及肺癌药物临床研究, E-mail: wr771206@163.com

希替尼治疗, PFS 为 19 个月; 三线奥希替尼联合厄洛替尼治疗, PFS 为 14 个月。目前仍未达到终点, 总生

存时间为 51 个月(图 2)。

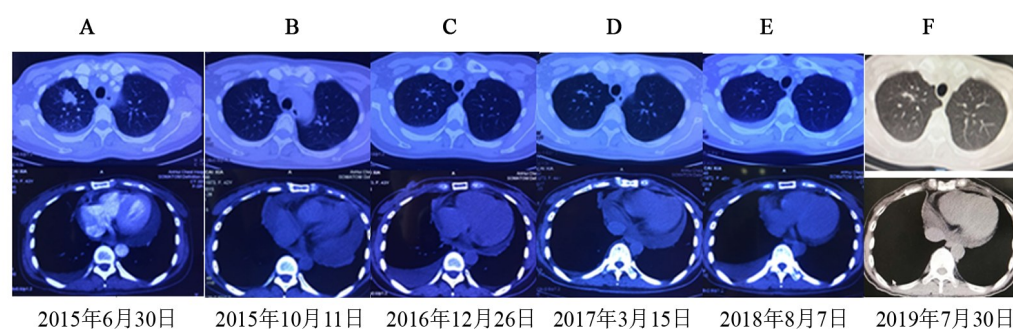


图1 患者治疗过程中胸部CT表现



图2 患者诊疗流程图

2 讨论

EGFR-TKI 是 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 的一线标准治疗。第一代和第二代 TKI 在治疗后 8~14 个月不可避免会发生耐药, 联合化疗或抗血管药物可以发挥不同机制的抗肿瘤作用, 推迟耐药时间。NEJ009 研究^[5]比较靶向单药(吉非替尼)和靶向(吉非替尼)联合含铂两药化疗(培美曲塞/卡铂)的疗效, 靶向单药组 PFS 为 11.2 个月, 靶向联合化疗组中位 PFS 为 20.9 个月。本例晚期肺腺癌患者首诊时伴有 EGFR19del, 一线采用厄洛替尼联合化疗(培美曲塞/卡铂), PFS 为 17 个月, 优于靶向单药治疗。

EGFR-TKI 的耐药机制分为 EGFR 依赖性和 EGFR 非依赖性, EGFR 依赖性耐药是指由出现新的 EGFR 突变、原有的 EGFR 突变减弱或消失, 发生 EGFR 扩增等导致的耐药; EGFR 非依赖性耐药机制包括旁路途径激活(如 HER2、MET 突变或扩增)和组织学转化(转化为小细胞肺癌)^[6]。出现新的 EGFR 突变是 EGFR-TKI 耐药的主要原因, 一代和二代 EGFR-TKI 诱导耐药最常见的突变位点是 T790M, 即 EGFR

第 20 外显子 790 位苏氨酸被甲硫氨酸所取代; 第三代 TKI 对 EGFR 敏感突变和 T790M 耐药突变均有不可逆性抑制剂作用。AURA3^[7]研究证实奥希替尼二线治疗 T790M 突变的晚期肺癌的 PFS 为 10.1 个月。本例患者一线治疗耐药后胸水检测 EGFR19del、T790M 突变, 因此二线给予奥希替尼治疗。

第三代 TKI 诱导耐药最常见的突变位点是 C797S 突变, 即 EGFR 20 号外显子 797 位点半胱氨酸被丝氨酸取代, 使奥希替尼无法在 ATP 结合域内继续形成共价键, 导致耐药的发生。C797S 与 T790M 在同一等位基因上的称为顺式突变, C797S 与 T790M 在不同的等位基因上的称为反式突变。顺式突变率远高于反式突变率(98% vs 2%)^[8]。反式突变的细胞株对一代和三代 EGFR-TKI 联合用药敏感, 而顺式突变对此治疗无反应^[4]。

对于第三代 EGFR TKI 的耐药, NCCN 指南推荐策略是化疗, 但后线治疗的患者通常体力状态、脏器功能变差, 难以耐受细胞毒药物。随着基因检测水平的提高和耐药机制研究的深入, 靶靶联合治疗不断被尝试。2017 年 11 月 JTO 杂志同时报道了两例临

床应用一代和三代 EGFR-TKI 联合治疗 EGFR T790M 和 C797S 反式突变有效的案例,但疾病控制时间短,分别为1个月^[9]和3个月^[10]。ZHOU 等^[11]采用一代和三代 TKI 治疗 C797S 反式突变,同时加上抗血管药物贝伐单抗(7.5 mg/kg,周),使疾病缓解8个月,这可能与贝伐单抗改变肿瘤血管的生理学特征,促进肿瘤内药物的摄取,协同抗肿瘤有关。

本研究中患者二线奥希替尼治疗19个月后再次胸水复发,血液 NGS 检测发现 EGFR C797S 与 T790 反式突变、19del,接受三代和一代 EGFR-TKI 联合治疗后 PFS 长达14个月,且尚未达到终点,疾病缓解时间长于既往报道。分析原因,本例患者肿瘤转移部位仅限于同侧胸腔和心包,未出现血液播散;治疗方面,本例患者一线采用一代 EGFR-TKI 联合化疗治疗有效地抑制疾病的发展,减轻肿瘤负荷,是提高后线治疗疗效的良好基础。

[关键词] 表皮生长因子受体;奥希替尼;厄洛替尼;肺腺癌;C787S 突变

[中图分类号] R734.2; R730.54 **[文献标识码]** D

[文章编号] 1007-385X(2020)08-0951-03

[参考文献]

- [1] 李锐,叶胜兵,时姗姗,等. 1470 例非小细胞肺癌 EGFR 基因突变与临床病理特征的关系[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(9): 607-608. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2019.09.014.
- [2] ARCILA M E, OXNARD G R, NAFA K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(5): 1169-1180. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277.
- [3] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR -mutated non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2019, 121(9): 725-737. DOI:10.1038/s41416-019-0573-8.
- [4] NIEDERST M J, HU H C, MULVEY H E, et al. The allelic context

of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 3924-3933. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560.

- [5] SEIKE M, INOUE A, SUGAWARA S, et al. Phase III study of gefitinib (G) versus gefitinib+carboplatin+pemetrexed (GCP) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009)[J/OL]. Ann Oncol, 2018, 29: viii496[2020-07-12]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419497950>. DOI:10.1093/annonc/mdy292.005.
- [6] MINARI R, BORDI P, TISEO M. Third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(6): 695-708. DOI: 10.21037/tlcr.2016.12.02.
- [7] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/nejmoa1612674.
- [8] PIOTROWSKA Z, NAGY R, FAIRCLOUGH S, et al. OA 09.01 characterizing the genomic landscape of EGFR C797S in lung cancer using ctDNA next-generation sequencing[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): S1767. DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.375.
- [9] ARULANANDA S, DO H, MUSAFER A, et al. Combination osimertinib and gefitinib in C797S and T790M EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): 1728-1732. DOI:10.1016/j.jtho.2017.08.006.
- [10] WANG Z, YANG J J, HUANG J, et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first- and third-generation EGFR TKIs and shifts allelic configuration at resistance[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): 1723-1727. DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.017.
- [11] ZHOU Z, ZHAO Y, SHEN S P, et al. Durable clinical response of lung adenocarcinoma harboring EGFR 19Del/T790M/in trans-C797S to combination therapy of first- and third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J/OL]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): e157-e159[2020-07-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075545/>. DOI:10.1016/j.jtho.2019.04.020.

[收稿日期] 2020-05-21

[修回日期] 2020-07-02

[本文编辑] 黄静怡

勘误声明

本刊2020年第27卷第3期刊发的《CD20和CD19双靶点CAR-T细胞对B淋巴细胞瘤的杀伤作用》一文中“B淋巴细胞瘤”应为“B淋巴细胞肿瘤”,“B细胞瘤”应为“B细胞肿瘤”。

该问题在中国知网等数据库以及本刊官网发布的电子版文稿中均已进行了更正。

特此说明!

《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部

2020年8月10日