

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.043>

奥希替尼治疗晚期肺腺癌 1 例并文献复习

刘源¹, 倪渐凤², 刘丽娜¹, 尹先哲¹

(南阳市第二人民医院 1. 肿瘤科; 2. 肿瘤过继免疫疗法重点实验室, 河南 南阳 473012)

[摘要] 分析1例晚期肺腺癌患者应用第1代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)(吉非替尼)治疗耐药后的应用奥希替尼治疗的临床疗效及不良反应。患者应用吉非替尼治疗11个月出现耐药, 后给予奥希替尼治疗28个月病情进展, 期间未出现严重不良反应。奥希替尼治疗第1代EGFR-TKIs耐药后的晚期肺腺癌患者, 临床疗效较好, 不良反应少。

[关键词] 奥希替尼; 耐药; 晚期肺腺癌

Observation of clinical efficacy of osimertinib in advanced lung adenocarcinoma: A case report and literature review

LIU Yuan¹, NI Jianfeng², LIU Lina¹, YIN Xianzhe¹

(1. Department of Oncology; 2. Key Laboratory of Adoptive Immunotherapy for Cancer, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang Henan 473012, China)

Abstract We analyzed the clinical efficacy and adverse reactions of a patient with advanced lung adenocarcinoma who received resistance to first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) (gefitinib) for treatment with osimertinib, and review the relevant literature. The patient developed resistance after 11 months of treatment with first-generation EGFR-TKIs (gefitinib), and then received osimertinib for 28 months. There were no serious adverse reactions in the treatment of osimertinib. Osimertinib is effective in treating patients with advanced lung adenocarcinoma after resistance to first-generation EGFR-TKIs, with good clinical efficacy and fewer adverse reactions.

Keywords osimertinib; resistance; advanced lung adenocarcinoma

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤, 按癌细胞形态可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中NSCLC占肺癌的80%~90%^[1]。肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤的首位^[2]。30%~50%的NSCLC患者在确诊时已是晚期, 无

法通过切除手术进行治疗, 主要治疗方式是以化学药物治疗(以下简称化疗)为主, 但效果仍不尽人意。随着分子靶向治疗的快速发展, 以吉非替尼、厄洛替尼等为代表的第1代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已成为EGFR

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-27

通信作者 (Corresponding author): 刘源, Email: 396464667@qq.com

突变型晚期NSCLC非常重要的治疗药物。但令人遗憾的是,使用该药物治疗一段时间后,相当大比例的NSCLC患者会出现获得性耐药,其用药时间为9~11个月^[3]。经过不断改进,奥希替尼成为第1个应用于临床的第3代EGFR-TKIs,在结构上,它与突变形式的EGFR不可逆地结合,这在有效对抗T790M突变的同时也对抗了EGFR敏感突变,同时克服了第1代药物耐药和第2代药物的选择性问题^[4]。

笔者报告1例晚期肺腺癌患者应用第1代EGFR-TKIs(吉非替尼)治疗11个月出现耐药后给予甲磺酸奥希替尼片(以下简称奥希替尼)治疗28个月的临床疗效及不良反应,并复习相关文献。

1 临床资料

患者,男,79岁,以“咳嗽、咳痰伴活动后喘息1周,加重1 d”为主诉于2014年11月20日至河南省肿瘤医院行肺穿刺病理检查结果示:(肺部)腺癌,中分化。2014年11月21日查胸部CT提示支气管肺泡癌并多发胸椎、附件骨质、胸骨、肋骨转移(图1)。2014年11月25日查骨扫描示:多发骨代谢活跃,符合骨转移(图2)。2014年12月4日查基因检测结果显示:EGFR基因19外显子在检测范围内发现突变,突变为高丰度;20外显子检测范围内发现突变,突变低丰度。EGFR 19Del(+),20T790M(+)。临床诊断:双肺细支气管肺泡腺癌IV期(多发骨转移)。后就诊至南阳市第二人民医院,给予唑来磷酸针抗骨转移治疗,同时口服吉非替尼(阿斯利康)(250 mg, 1次/d)抗肿瘤治疗10个月余。定期复查,疗效评价:部分缓解(partial remission, PR)(图3)。于2015年10月12日再次复查胸部CT提示:肺腺癌治疗后,两肺转移,与2015年8月11日CT对比,两肺结节影较前

增多、增大,提示疾病进展(progression disease, PD; 图4)。排除化疗禁忌证后于2015年10月28日开始应用多西他赛60 mg(第1天和第8天)+奈达铂150 mg(第1天)化疗4个周期。期间出现II度胃肠道反应, I度骨髓抑制,复查胸部CT疗效评价为疾病稳定(stable disease, SD; 图5)。期间出现肺栓塞,给予积极治疗后痊愈。于2016年1月开始给予奥希替尼(80 mg, 1次/d)维持治疗,期间复查CT疗效评价为PR(图6),未出现不良反应,治疗28个月后,于2018年4月9日查胸部CT提示PD(图7)。后口服安罗替尼(12 mg, 1次/d)治疗1周后复查胸部CT提示病情部分缓解(图8),1周后出现全身浮肿,查24 h尿蛋白示:3.19 g(参考范围0.00~0.15 g/24 h),因不良反应停药。于2018年5月再次口服奥希替尼(80 mg, 1次/d),期间疾病缓慢进展,2018年10月5复查胸部CT提示PD(图9)。患者家属至中国医学科学院肿瘤医院会诊,意见为:1)建议口服替吉奥胶囊化疗;2)行基因监测进一步明确现有基因突变情况。遂给予口服替吉奥胶囊(60 mg, 2次/d)化疗2周期,并同时口服吉非替尼(250 mg, 1次/d)靶向治疗,2周期后疗效评价为PD。2019年1月患者因气喘、胸闷、呼吸困难加重入住南阳市第二人民医院肿瘤科,于2019年1月15日查胸部CT提示PD(图10),再次给予安罗替尼(12 mg, 1次/d, d₁₋₁₄/q21)治疗2个周期,尿蛋白2+,同时给予抗感染、化痰、平喘、营养支持等对症治疗,2个周期后疗效评价PR(图11),症状缓解。口服安罗替尼4周期后,再次因气喘、胸闷、呼吸困难加重入住本院肿瘤科,2019年6月10日查胸部CT提示PD。后给予最佳支持治疗,于2019年9月10日去世,总生存时间58个月。患者既往有高血压、糖尿病病史。口服“厄贝沙坦片、氨氯地平片、吡咯列酮片、盐酸瑞格列奈片”等药物治疗。

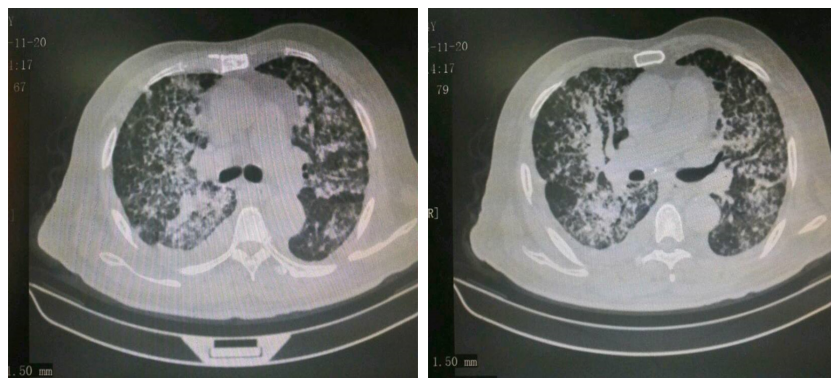


图1 2014年11月治疗前肺部CT影像

Figure 1 CT image of lung before treatment in November 2014

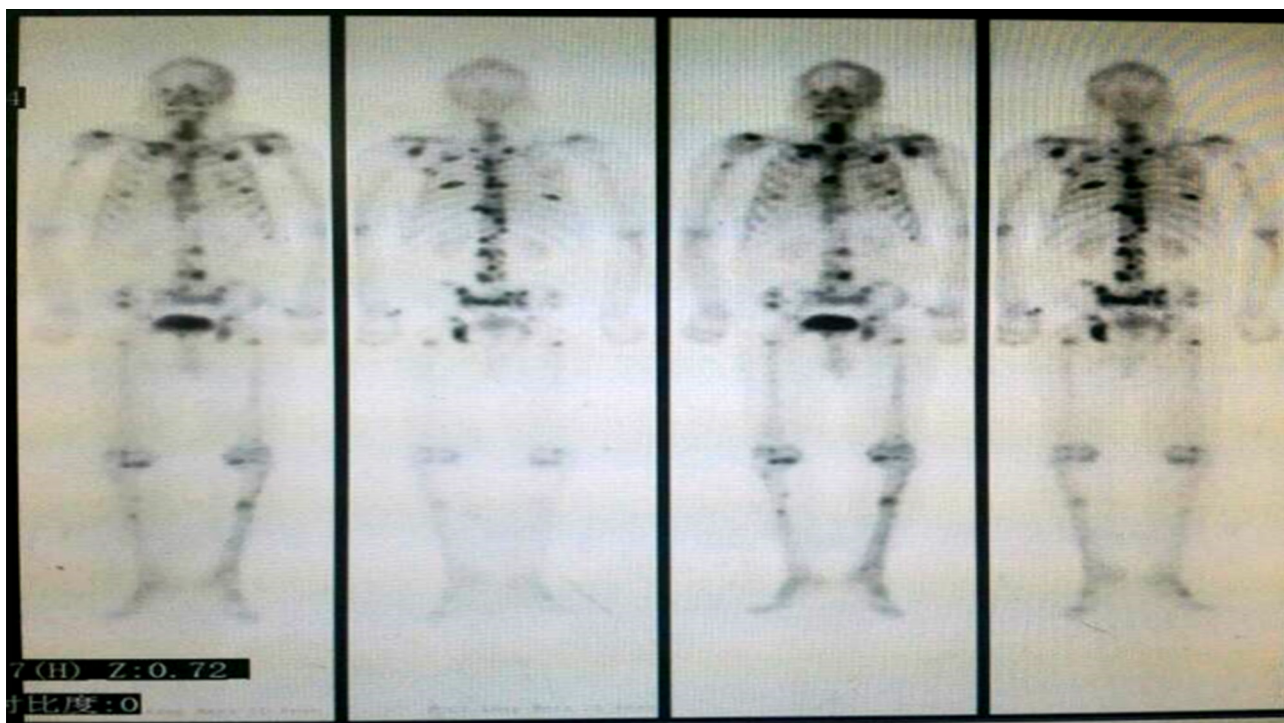
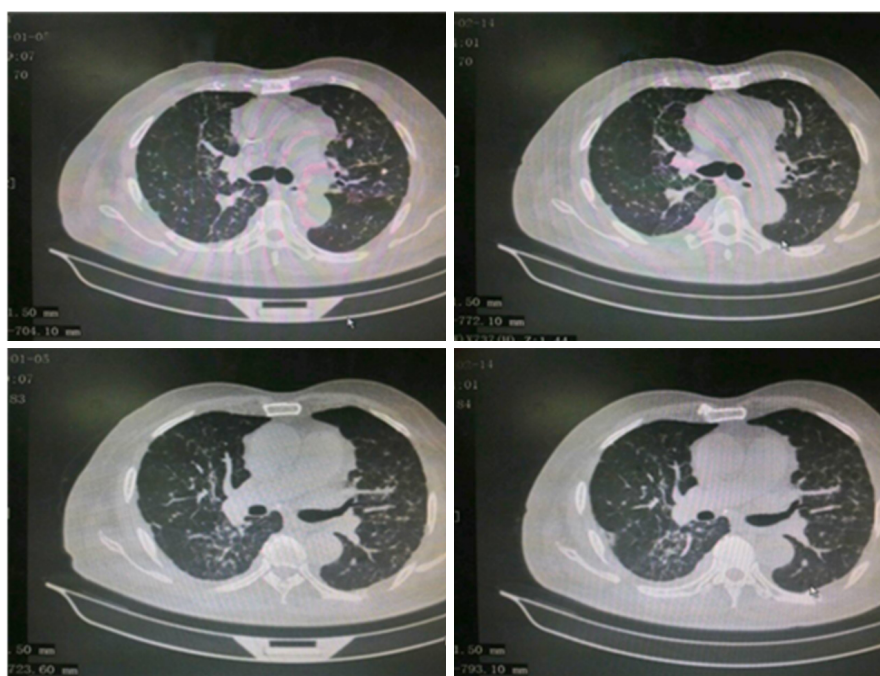


图2 2014年11月治疗前骨扫描

Figure 2 Bone scan before treatment in November 2014

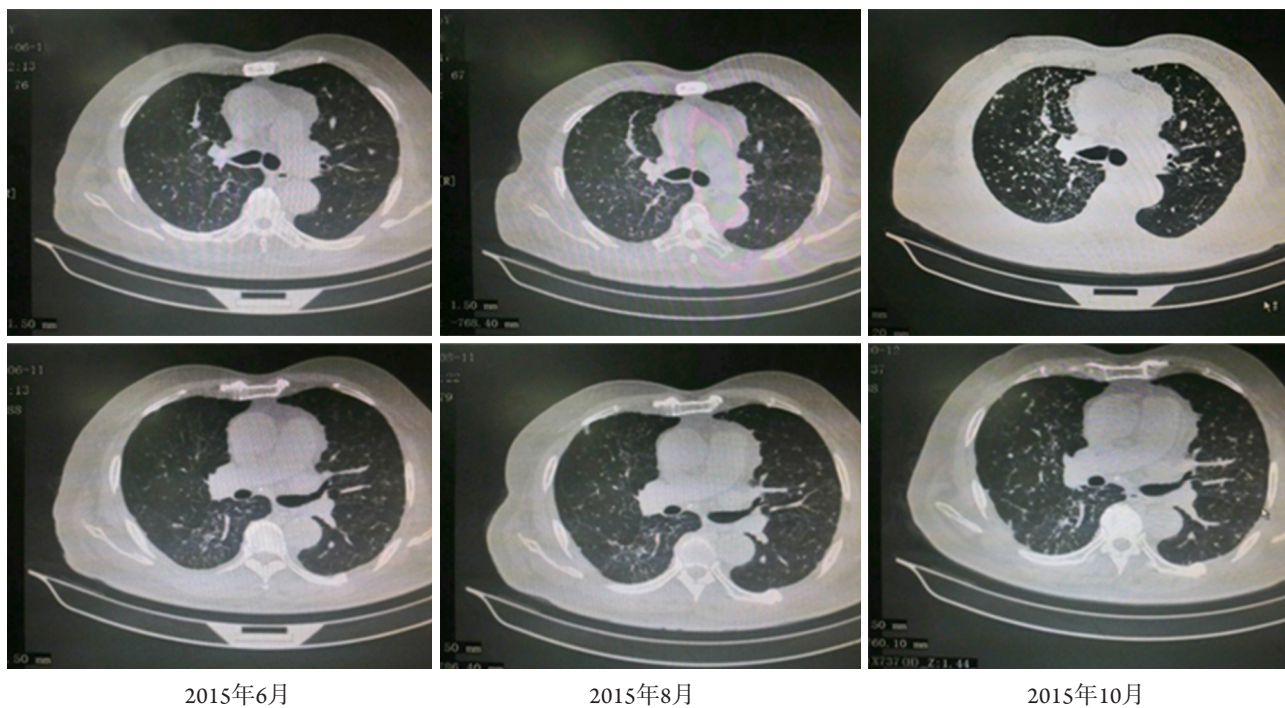


2015年1月

2015年2月

图3 2015年1月与2015年2月的肺部CT对比

Figure 3 CT image of lung in January 2015 and February 2015



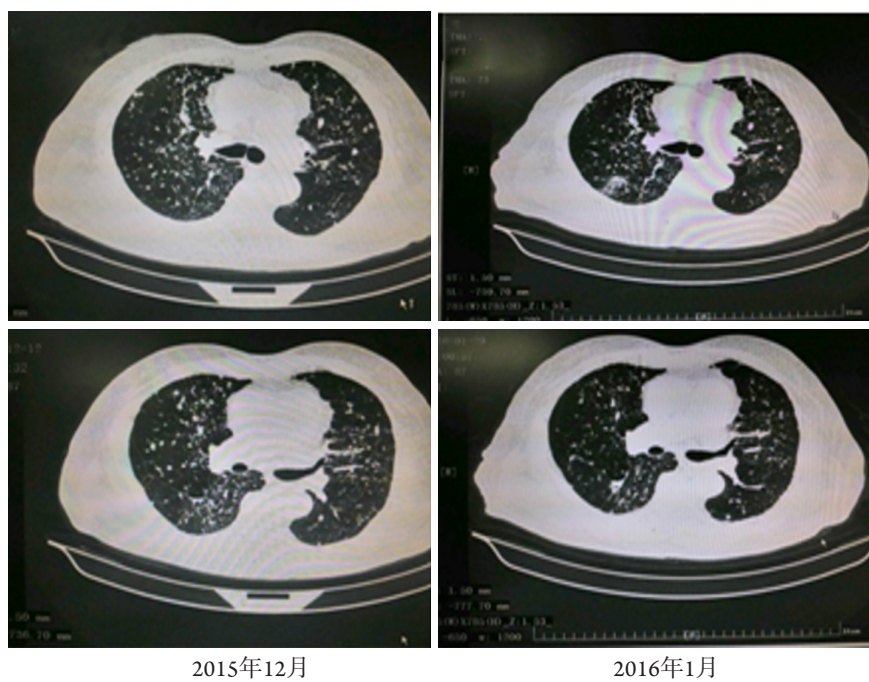
2015年6月

2015年8月

2015年10月

图4 2015年6月、2015年8月与2015年10月的肺部CT对比

Figure 4 Comparison of lung CT in June 2015, August 2015 and October 2015

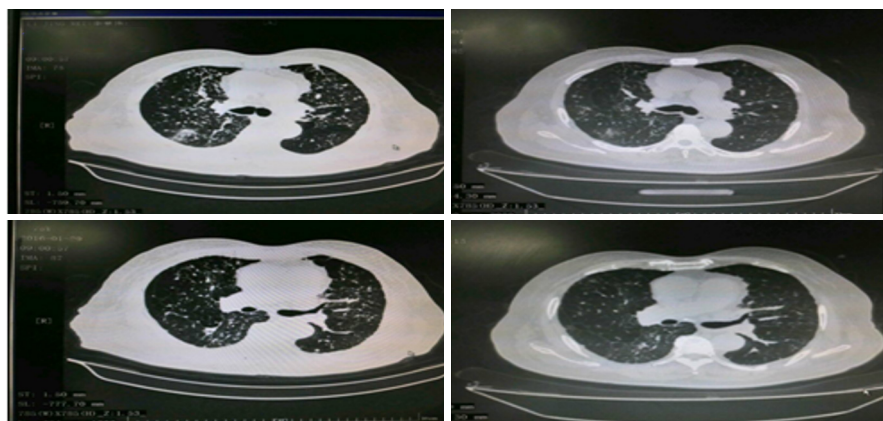


2015年12月

2016年1月

图5 2015年12月与2016年1月的肺部CT影像对比

Figure 5 Comparison of CT image of lung in December 2015 and January 2016

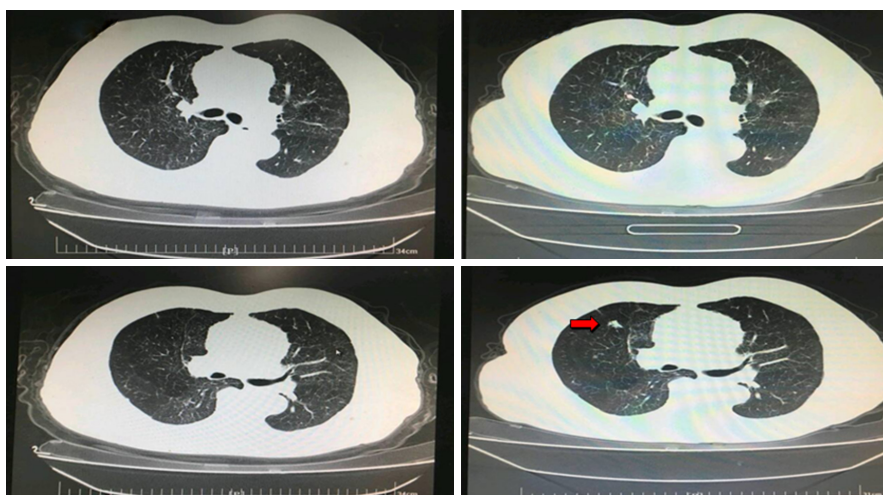


2016年1月

2016年3月

图6 2016年1月与2016年3月的肺部CT对比

Figure 6 Comparison of lung CT between January 2016 and March 2016

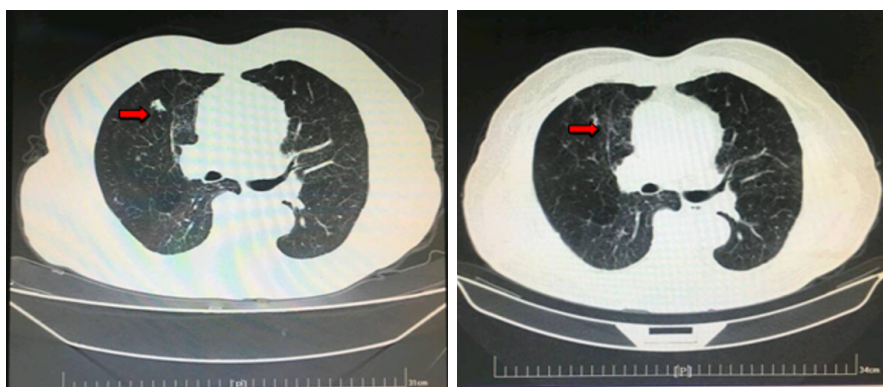


2017年12月

2018年4月

图7 2017年12月与2018年4月的肺部CT影像对比(箭头所指为肺部新增病灶)

Figure 7 Comparison of CT image of lung between December 2017 and April 2018 (the arrow indicates new lesions in the lung)

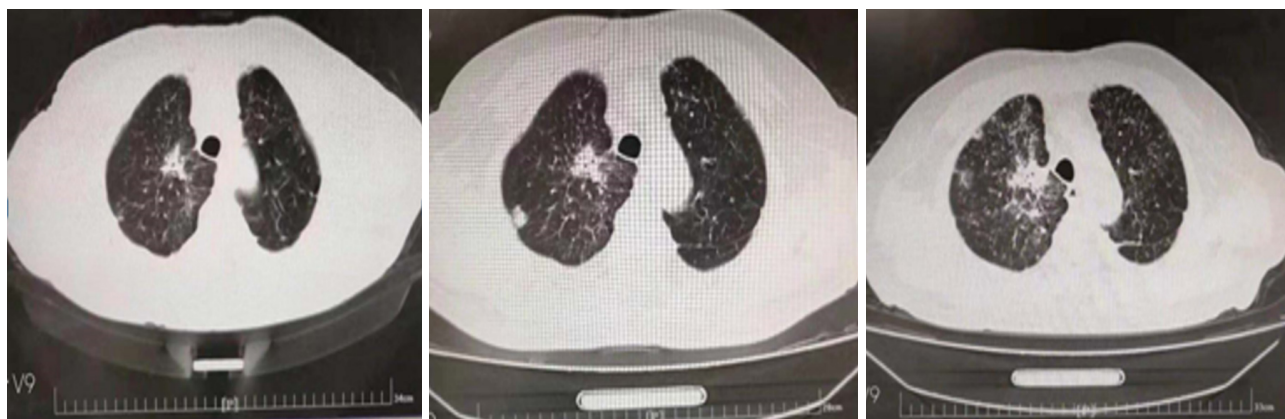


2018年4月

2018年5月

图8 2018年4月与2018年5月的肺部CT影像对比(箭头所指为肺部病灶缩小)

Figure 8 Comparison of CT image of lung between April 2018 and May 2018 (the arrows indicate the reduction of the lung lesions)



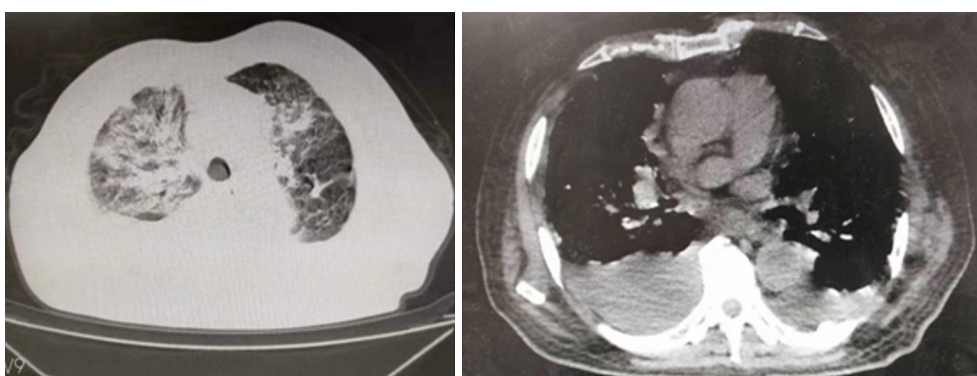
2018年5月12日

2018年6月9日

2018年10月5日

图9 2018年5, 6, 10月的肺部CT影像对比

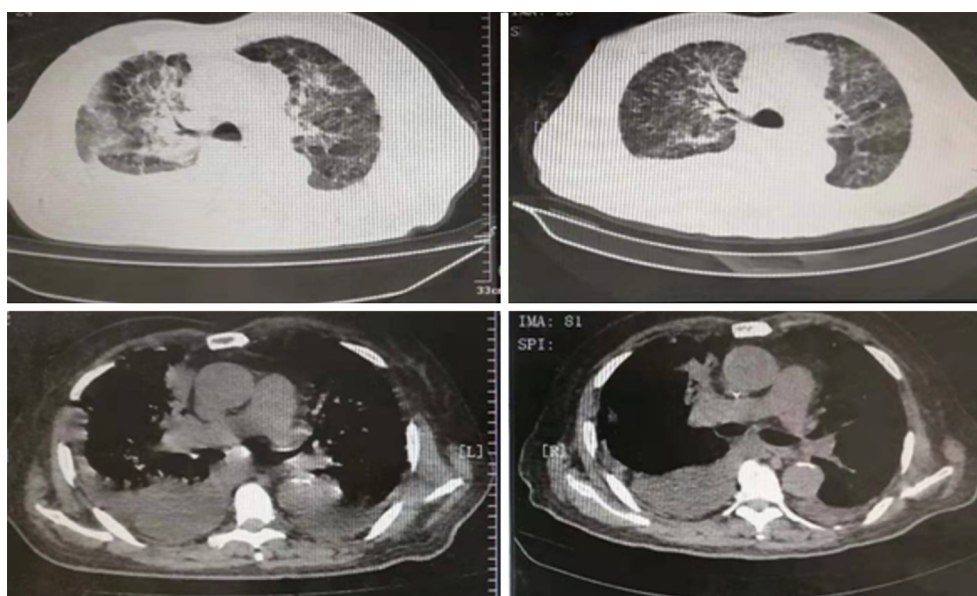
Figure 9 Comparison of CT image of lung in May 2018, June 2018 and October 2018



2019年1月15日

图10 2019年1月肺部CT影像提示病情进展

Figure 10 CT image of lung in January 2019, suggesting disease progression



2019年1月

2019年2月

图11 2019年1月与2月的肺部CT影像对比

Figure 11 Comparison of CT image of lung between January 2019 and February 2019

2 讨论

肺癌的发病率和病死率均位居恶性肿瘤第1位, 患者5年生存率仅18%, 其中腺癌是非小细胞肺癌常见病理类型^[5-7]。肺癌被诊断时通常为局部晚期或有远处转移。对于晚期NSCLC患者来说, 以铂类为基础的化疗一直是全身治疗的基石^[8]。

致癌驱动基因, 包括表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排, 主要见于腺癌, 它的发现及特异性分子靶向药物的发展, 从根本上改变了晚期NSCLC患者的治疗前景^[9-10]。目前已有较多靶向药物使驱动基因阳性的非小细胞肺癌患者明显获益(如吉非替尼、厄洛替尼等)^[11]。第一代酪氨酸激酶抑制剂类药物较传统化疗可明显提高患者无进展生存时间和总生存时间, 且不良反应低。但随患者生存时间延长, 耐药问题日益突出。本例患者应用一代EGFR-TKIs(吉非替尼)治疗11个月后出现耐药。研究^[12-14]发现: 位于EGFR第20号外显子上的T790M突变基因与耐药相关, 对第1代(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)治疗失败患者, T790M突变率达60%。本例患者初始治疗时就发现有T790M突变。

针对肺癌患者的耐药问题, 如何攻克成为了迫在眉睫的任务。2017年3月24日国家食药总局批准上市了一种治疗肺癌的新药品——第3代EGFR-TKIs 药物(奥希替尼), 不仅对外显子19 缺失和外显子21点突变治疗有效, 且对外显子20T790M的突变治疗也有效, 可以进一步克服外显子20T790M的获得性耐药^[15]。奥希替尼(AZD9291, osimertinib)是AstraZeneca公司开发的第三代不可逆表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂^[16-17]。奥希替尼是一种可强效通过靶向半胱氨酸-797与共价ATP位点相结合的不可逆EGFR抑制剂^[18]。研究^[19]表明: 在细胞系及肺癌移植瘤小鼠模型中, 奥希替尼可能通过以下机制抑制肺癌细胞生长: 1) 阻断突变EGFR同源二聚化从而阻止受体激活; 2) 诱导EGFR突变细胞降解。

2016年世界肺癌大会公布了奥希替尼对比铂类联合培美曲塞治疗NSCLC的随机III期临床研究^[20]结果, 该项研究共纳入419例患者, 入组患者均经组织活检确认存在T790M突变, 结果显示: 奥希替尼组疗效显著, 中位缓解持续时间9.7个月, 而化疗组仅为4.1个月。奥希替尼最常见的不良反应为腹泻和皮疹, 明显轻于化疗组。该项研究结果充分证实了奥希替尼对T790M突变阳性的

晚期NSCLC患者的疗效优于化疗, 且安全性高, 不良反应轻。该大会^[21]同时还报道了东亚地区奥希替尼治疗T790M突变的晚期NSCLC患者的临床研究结果。该研究共入组171例患者, 中位治疗时间5.6个月, 最常见的不良反应分别为腹泻、皮疹、痤疮、皮肤干燥。Kumar等^[22]研究结果显示: 奥希替尼治疗EGFR-T790M突变NSCLC患者的总有效率为82%, 中位进展时间为9.8个月。王如坤等^[23]发现奥希替尼治疗EGFR-T790M阳性NSCLC患者中位PFS为9.98个月。本病例为晚期的伴有EGFR-T790M突变的肺腺癌患者, 应用一代EGFR-TKIs(吉非替尼)治疗11个月出现耐药后给予奥希替尼治疗, PFS为28个月, 明显高于III期临床研究报道, 同时高于国内外相关专家的研究报道, 且未出现严重不良反应, 患者耐受较好。

综上所述, 对于一线EGFR-TKIs治疗后进展, 且EGFR-T790M突变阳性的晚期肺腺癌患者奥希替尼具有确切的疗效, 且不良反应发生率低, 可作为首选治疗。

参考文献

1. 苗秋丽, 张四喜, 王红玉, 等. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36(8): 887-892.
MIAO Qiuli, ZHANG Sixi, WANG Hongyu, et al. Advances in targeted therapy for non-small cell lung cancer[J]. Medical Herald, 2017, 36(8): 887-892.
2. 兰蓝, 赵飞, 蔡玥. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
LAN Lan, ZHAO Fei, CAI Yue. Epidemiological characteristics of malignant tumor mortality in Chinese residents in 2015[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(1): 32-34.
3. 宁瑞玲, 于起涛, 周韶璋, 等. c-MET与肺癌EGFR-TKIs耐药关系研究进展[J]. 内科, 2018, 13(2): 202-203.
NING Ruiling, YU Qitao, ZHOU Shaozhang, et al. Research progress on drug relationship between c-MET and lung cancer EGFR-TKIs[J]. Internal Medicine of China, 2018, 13(2): 202-203.
4. 刘恕, 李梦鹤, 崔毅, 等. 第3代EGFR抑制剂Osimertinib Mesylate[J]. 药学进展, 2016, 40(1): 74-80.
LIU Shu, LI Menghe, CUI Yi, et al. Third-generation EGFR inhibitor Osimertinib Mesylate[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2016, 40(1): 74-80.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
6. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine

- for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
7. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893(1): 1-19.
 8. Santarpia M, Karachaliou N, Rosell R. Beyond platinum treatment for NSCLC: what does the future hold?[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4): 293-295.
 9. Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1354-1356.
 10. Lazzari C, Spitaleri G, Catania C, et al. Targeting ALK in patients with advanced non small cell lung cancer: biology, diagnostic and therapeutic options[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(3): 358-365.
 11. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 109: 137-144.
 12. Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic cancer susceptibility testing: increased technology, increased complexity[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3533-3534.
 13. Riely GJ, Yu HA. EGFR: the paradigm of an oncogene driven lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2221-2226.
 14. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(20): 8249-8267.
 15. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 12(5): 275-287.
 16. 谢倩, 俞婷婷, 单莉. EGFR-TKI第三代药物临床研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(22): 4427-4432.
XIE Qian, YU Tingting, SHAN Li. Progress in clinical research of third-generation drugs of EGFR-TKI[J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(22): 4427-4432.
 17. Greig SL. Osimertinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(2): 263-273.
 18. 廖杨梅. 新型表皮生长因子受体抑制剂抗T790M型非小细胞肺癌作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016: 1-50.
LIAO Yangmei. Effect of a novel epidermal growth factor receptor inhibitor on T790M non-small cell lung cancer[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016: 1-50.
 19. 让莹子, 张翠翠, 张雷. 奥希替尼的临床研究进展[J]. *中国卫生标准管理*, 2019, 10(5): 71-73.
RANG Yingzi, ZHANG Cuicui, ZHANG Lei. Progress in clinical study of osimertinib[J]. *China Health Standard Management*, 2019, 10(5): 71-73.
 20. Papadimitrakopoulou V, Wu YL, Ahn MJ, et al. PL03.03: randomized phase III study of osimertinib vs platinum-pemetrexed for EGFR T790M-positive advanced NSCLC(AURA3)[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(Suppl 1): S5-S6.
 21. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296.
 22. Kumar R, Lu SK, Minchom A, et al. A phase 1b trial of the combination of an all-oral regimen of capecitabine and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer in Caucasian patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(2): 375-383.
 23. 王如坤, 张振亮, 邱斌. 奥希替尼治疗EGFR T790M阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(7): 1257-1260.
WANG Rukun, ZHANG Zhenliang, QIU Bin. Clinical effect of osimertinib in treatment of EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24(7): 1257-1260.

本文引用: 刘源, 倪渐凤, 刘丽娜, 尹先哲. 奥希替尼治疗晚期肺腺癌1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 521-528. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.043

Cite this article as: LIU Yuan, NI Jianfeng, LIU Lina, YIN Xianzhe. Observation of clinical efficacy of osimertinib in advanced lung adenocarcinoma: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 521-528. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.043