

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.040>

1 例 EGFR 19 外显子缺失突变的晚期非小细胞肺癌的多线治疗过程

杨燕, 刘春玲

(新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科二病区, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 1例53岁女性因“胸闷、气短伴咳嗽1周,发现左肺占位4 d”入院,胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示左肺占位,患者经CT引导下左肺肿物穿刺,结合全身检查,明确诊断为晚期肺腺癌伴有EGFR 19外显子缺失突变(epidermal growth factor receptor 19 exon deletion),经多线化学药物治疗、多线靶向治疗及联合治疗,患者治疗过程中多次获得部分缓解(partial remission, PR),又多次进展,进展后多次以不同样本及不同方法行T790M基因检测,检测结果前后差异显著,最终患者被检测到T790M基因突变,获得了口服三代表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-KTI)的机会,获得了高质量的长生存期,三代EGFR-KTI耐药后的联合治疗也使患者的生存获益进一步增加。

[关键词] EGFR 19外显子缺失突;多线治疗;晚期非小细胞肺癌

A case report of advanced non-small cell lung cancer with an exon 19 deletion mutation in EGFR treated with multiline therapy

YANG Yan, LIU Chunling

(Second Division of Pulmonary Medicine, Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract A 53-year-old woman was admitted to the hospital because of chest tightness, shortness of breath, and cough for 1 week, and the left lung was occupied for 4 days. Computed tomography (CT) examination revealed left lung occupying. The patient underwent left lung mass puncture with CT guided. Combined with systemic examination, a clear diagnosis of advanced lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor 19 exon deletion was made. After multi-line chemotherapy, multi-line targeted therapy, and combined therapy, the patient's treatment process was more frequent. Obtained partial remission (PR) for several times, and made further progress. After the progress, T790M gene tests were performed on different samples and different methods. The test results were significantly different before and after. T790M gene mutations were eventually detected, the patients obtained the treatment of three-generation oral epidermal growth factor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-KTI), and obtained

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-29

通信作者 (Corresponding author): 杨燕, Email: 649330557@qq.com

high-quality long-term survival, combination after resistance of three-generation EGFR-KTI further increased the survival benefit of patients.

Keywords EGFR 19 exon deletion; multiline therapy; advanced non-small cell lung cancer

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%, 5年总生存率为15%~19%, 且近80%的患者明确诊断时属于中晚期(IIIB~IV期), 对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动基因阳性的晚期非小细胞肺癌患者, 靶向治疗目前被各个指南作为一线治疗推荐, 而一代EGFR抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)耐药后, 基因检测尤为重要, 对于T790M突变阳性的患者, 首选三代EGFR-TKI靶向治疗。本文报道1例EGFR 19外显子缺失突变的晚期NSCLC患者的治疗过程, 并做相关文献复习。

1 临床资料

患者, 女, 53岁, 退休干部, 功能状态评分(Performance Status, PS)=1, 主诉: 胸闷、气短伴咳嗽1周, 发现左肺占位4 d。2016年6月初患者自感胸闷、气短伴咳嗽, 前往吐鲁番人民医院就诊, 胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示左肺占位, 考虑恶性肿瘤可能性大, 为进步诊治就诊我院。既往史: 体健, 否认心脑血管疾病、结核病。个人史: 无吸烟、饮酒嗜好。家族史: 无家族遗传史。入院后完善胸、腹部CT示: 左肺上叶周围型肺癌, 左肺胸膜多发结节, 考虑转移瘤; 左侧胸膜腔少许积液; 左侧锁骨区小淋巴结。全身骨显像: 未见骨转移征象; 脑磁共振未见明显异常。左肺肿物穿刺病理示腺癌; 免疫组织化学示ALK(-)。初步诊断为: 左肺上叶腺癌[cT2bN0M1a, IV期, EGFR状态不明, ALK(-)], 左侧胸膜继发恶性肿瘤, 左侧胸腔少量积液(恶性胸腔积液可能性大)。经院内肺癌多学科讨论, 支持胸膜转移, 无手术治疗指征, 已送检组织标本行EGFR检测, 但结果尚未回报。

1.1 一线治疗

于2016年6月20日至2016年8月27日行4周期“培美曲塞+奈达铂+恩度”方案化疗。具体方案: 第1天培美曲塞500 mg/m², 第2~4天奈达铂80 mg/m², 第1~10天恩度/血管内皮抑制素210 mg, 微量泵静点, 每21 d/次。

疗效评价: 患者胸闷、咳嗽、气短有所缓

解, 但缓解不明显。2周期后评效疾病稳定(stable disease, SD), 4周期后评效仍为SD(图1)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为2.3个月。一线化疗期间, 患者EGFR基因检测结果提示19外显子缺失突变。

1.2 二线治疗

一线化疗后患者症状无明显改善, 2016年8月30日至2017年3月21日行二线治疗。方案具体为: 吉非替尼(易瑞沙)250 mg每天口服1次。

疗效评价: 2017年10月13日复查胸腹CT, 提示病灶缩小, 部分缓解(partial remission, PR; 图2)。2017年03月21日因胸闷、气短、咳嗽加重。返院查胸部彩超: 左侧大量胸腔积液; 抽取胸水后行胸、腹部CT检查提示肺部病灶较靶向治疗时最佳疗效增大, 病情进展(progression disease, PD), PFS为5.3个月。给予完善血液样本的ddPCR方法的T790M基因检测, 结果提示T790M基因突变阴性。

1.3 三线治疗

经评估患者PS为1, 各脏器功能良好, 预计可耐受含铂双药化疗。从2017年4月6日至2017年6月10日三线给予4周期多西他赛联合奈达铂方案化疗。具体方案为: 第1天多西他赛75 mg/m², 第1~3天奈达铂80 mg/m², 每21天1次。

疗效评价: 患者胸闷、咳嗽、气短无明显缓解, PS评分下降至1~2, 左侧反复胸腔积液, 需反复穿刺引流。2周期及4周期后疗效评价均为SD(图3)。第2周期给予胸腔穿刺引流后, 引流出胸水1 800 mL后给予胸腔灌注贝伐珠单抗300 mg, 耐受性可, 胸水控制不佳。2017年6月29日复查胸腹CT提示病情SD, 但患者反复胸水, 生活质量差, 遂停止三线治疗, PFS为2.8个月。

1.4 四线治疗

从2017年6月30日至2017年9月6日四线给予厄洛替尼150 mg每天1次口服靶向治疗。

疗效评价: 患者咳嗽、胸闷、气短缓解不明显, PS评分下降至2~3分, 胸水仍反复出现, 需反复穿刺引流。2017年8月3日复查胸腹部CT检查, 提示病灶明显缩小, 疗效评价PR(图4)。2017年9

月6日患者自感胸闷、气短加重, 返院复查胸部B超提示左侧大量胸腔积液, 肺部病灶较前增大, 伴有左肺下叶脓肿形成(图5)。综合疗效评价PD。PFS为2.3个月。送检胸水样本行NGS检测, 结果提示: *T790M*基因突变阳性, 突变丰度0.48%。

1.5 五线治疗

2017年9月14日至今, 行三代靶向药物奥希替尼(泰瑞沙)80 mg每天1次口服治疗。

疗效评价: 咳嗽、胸闷, 气短明显缓解, PS评分恢复到0~1, 胸水控制好。2017年10月13日复查胸、腹部CT提示病灶明显缩小, 疗效评价PR。五线治疗过程中定期复查病情呈持续缓解状态(图6)。2019年5月13日返院复查胸部CT提示原发病灶稳定, 双肺出现新发转移瘤, 疗效评价PD(图7)。PFS为20.2个月。2019年6月4日再次完善血液NGS检测, 结果提示: EGFR 19缺失突变阳性(丰度0.42%), *T790M*突变阳性(丰度0.01%), *C797S*阴性。

1.6 六线治疗

2019年6月11日、2019年7月1日给予贝伐珠单抗7.5 mg/mg静脉滴注2周期(每21天1个周期), 同时继续口服奥希替尼80 mg每天1次靶向治疗。

疗效评价: 咳嗽、胸闷、气短症状持续缓解, 无复发。PS=0~1分。2019年7月11日复查提示原发病灶稳定, 双肺转移瘤较前增多、增大。疗效评价PD(图8)。PFS为1.0个月。

1.7 七线治疗

2019年7月27日开始口服安罗替尼12 mg每天1次, 连续口服2周, 休息1周。同时继续口服奥希替尼80 mg每天1次靶向治疗。

疗效评价: 咳嗽、胸闷、气短症状持续缓解, 无复发, PS=0~1分。2019年8月19日复查胸部CT提示原发病灶SD, 双肺转移病灶缩小(SD)。至2019年11月30日复查胸部CT提示病情缓慢增大(SD)。目前PFS为4.2个月。

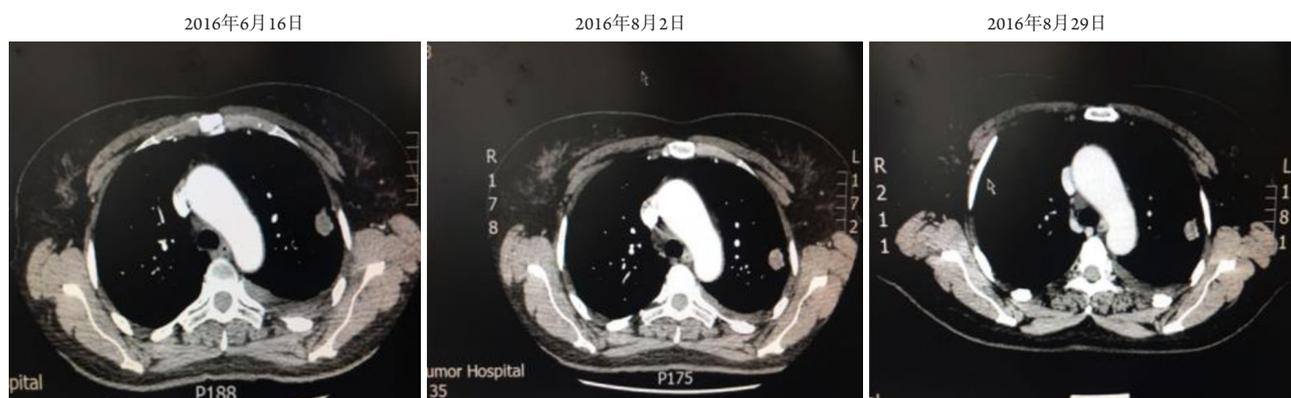


图1 一线2周期及4周期后CT检查所示原发病灶

Figure 1 Primary lesions showed by CT examination after 2 cycles and 4 cycles

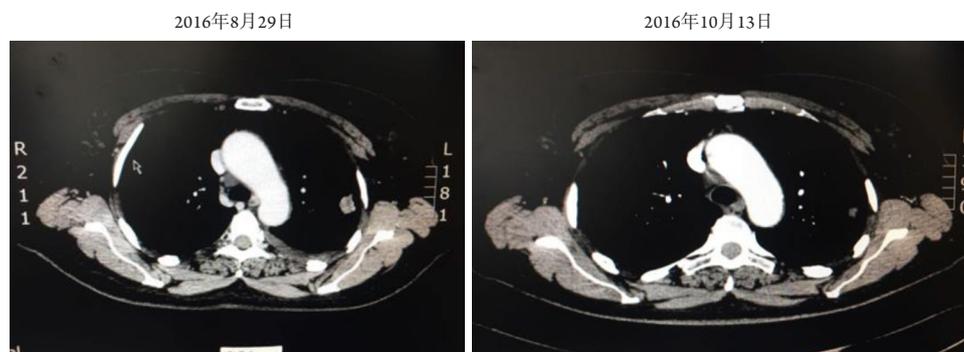


图2 二线吉非替尼用药1月前胸部CT检查所示原发病灶

Figure 2 Primary lesions showed in second-line gefitinib before and after chest CT examination



图3 三线化疗2周期及4周期后复查胸部CT所示原发病灶

Figure 3 Review of primary lesions on chest CT after 2 and 4 cycles of third-line chemotherapy

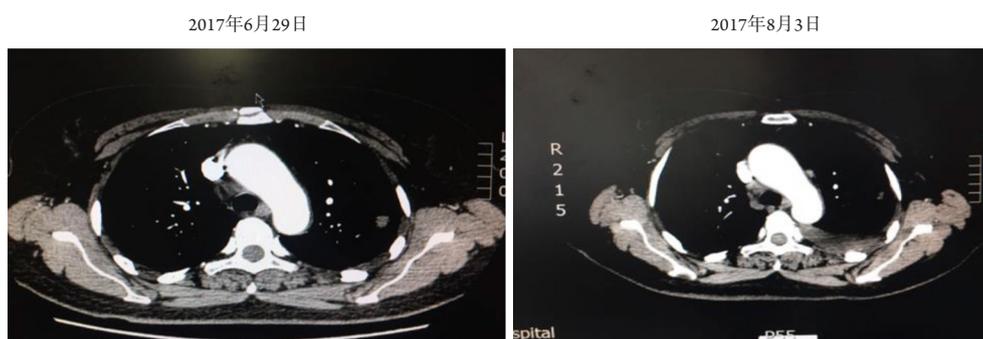


图4 四线厄洛替尼靶向治疗1月前胸部CT所示原发病灶

Figure 4 Four-line erlotinib targeted therapy shows primary lesions on chest CT before and after 1 month

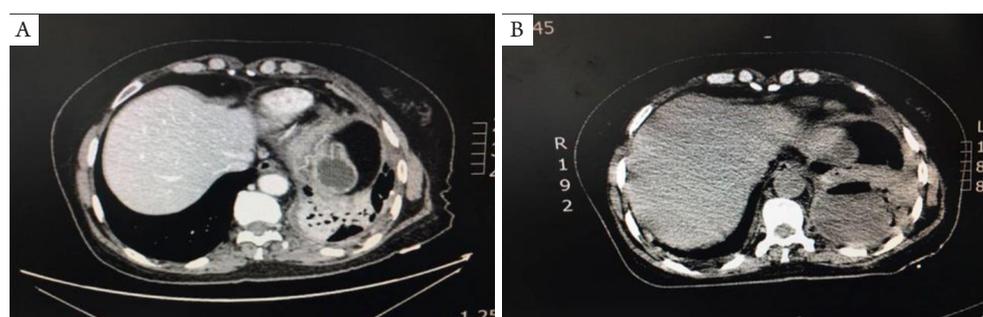


图5 五线奥希替尼治疗前(2017年9月6日)胸部CT检查所见原发病灶(A)及左肺下叶脓肿(B)

Figure 5 Primary lesions (A) and left lower lobe abscesses (B) seen on a chest CT examination of five-line osimatinib before treatment (September 6, 2017)



图6 五线奥希替尼治疗1个月后及4个月后复查胸部CT所示原发病灶

Figure 6 Review of primary lesions shown on chest CT after 1 month and 4 months of five-line osimatinib treatment



图7 五线奥希替尼进展后复查胸部CT(2019年5月13日)所示原发病灶及双肺新发转移瘤

Figure 7 Review of the primary lesions and new metastatic tumors of the lungs as shown on CT of the chest (May 13, 2019) after the progress of the five-line oxitinib

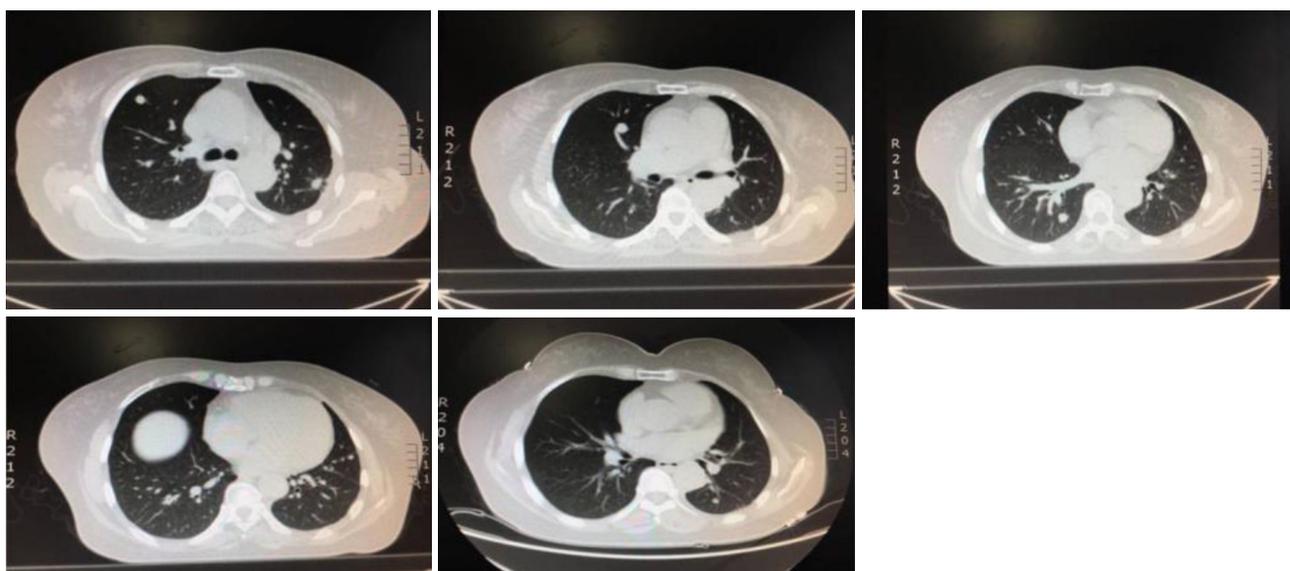


图8 六线奥西替尼联合贝伐珠单抗治疗2周期后复查CT所示原发病灶及双肺多发转移瘤

Figure 8 Six-line ositinib combined with bevacizumab after 2 cycles of primary lesions and multiple lung metastases shown on CT

2 讨论

对于EGFR驱动基因阳性的晚期非小细胞肺癌患者,有多项研究为一代EGFR-TKI的一线治疗奠定了坚实基础。INTEREST研究^[1]结果表明:在未经选择的晚期NSCLC二线治疗患者中TKI和标准化疗疗效相当,但药物安全性更好,患者的生活质量更高。IPASS研究^[2]结果显示:EGFR基因存在敏感突变是初治的NSCLC患者使用易瑞沙获益的强烈的预测因素。INFORM研究^[3]显示:吉非替尼维持治疗晚期NSCLC患者较安慰剂显著延长PFS,腺癌患者的获益更显著;EGFR突变阳性患者PFS的获益最大。基于以上循证医学证据,本例患者一线化疗评价效果欠佳,二线给予一代EGFR-TKI治疗。

针对一代EGFR-TKI治疗有效,耐药后进展的晚期NSCLC患者,再挑战一代EGFR-TKI也可以作为可选方案。CTONG1304研究^[4]显示:吉非替尼三线再挑战的ORR为4.7%,DCR为69.8%,中位PFS为4.4个月,中位OS为10.3个月。共有8例(18.6%)的患者PFS超过9个月,最长达到了29.7个月。T790M阴性患者的DCR明显高于T790M阳性患者(78.1% vs 45.5%)。T790M阴性患者的中位PFS增加更明显(4.7个月 vs 2.0个月),中位OS为15.2个月 vs 7.7个月。T790M阴性的患者在DCR, PFS及OS都统一取得了获益优势。同时,动态监测T790M突变状态, T790M阳性患者从基线的25.6%提高到53.5%。基于以上循证医学证据,本例患者在四线进行了一代EGFR-TKI再挑战。

一代EGFR-TKI耐药后, 基因检测尤为重要, 多达2/3的患者出现耐药是由于EGFR-T790M突变^[5-8]。对于T790M突变阳性的患者, 首选三代EGFR-TKI靶向治疗^[9-11]。而针对T790M检测, 目前可供选择的方法多样, 常见的有测序法、ARMS法、PCR、ddPCR等方法, 各个方法的敏感性及特异性各有不同, 而临床上因条件不同, 平台不同, 目前并无统一的检测方法; 另一方面, 对于检测标本, 同一检测方法的情况下, 推荐采取肿瘤组织标本检测, 精确性最高, 但临床往往存在无法获取组织标本的情况, 在这种情况下, 胸水、脑脊液亦可作为检测标本; 当胸水、脑脊液也无法获取时, 血液亦可作为检测标本进行基因检测, 但准确性较差^[12-13]。本例患者在一代EGFR-TKI耐药后先后进行3次T790M基因检测: 第一次检测是二线吉非替尼治疗进展后, 以血液为样本, 以ddPCR方法检测, 结果为T790M阴性。第二次是四线厄洛替尼进展后, 以胸水为样本, 以NGS方法检测, 结果为T790M阳性。第3次是在五线奥希替尼进展后, 以血液为样本, 以NGS方法检测, 结果提示T790M阳性。分析前后3次基因检测结果出现差异可能的原因: 1) 检测时机。一般认为, 缓慢进展、局部进展时, 由于肿瘤负荷小, 血液中游离DNA提取不足, 可能出现假阴性的检测结果; 而快速进展、全面进展时则可降低因游离DNA提取不足所致的假阴性概率。2) 送检标本选择。对于基因检测而言, 在检测方法相同的情况下, 组织样本、体液样本、血液样本, 其检测准确性依次下降, 本例患者首次检测出现阴性结果, 可能与送检样本系血液样本相关。3) 再挑战效果。CTONG1304研究对受试患者进行T790M突变状态动态监测, 结果显示T790M阳性患者从基线的25.6%提高到53.5%。本例患者再挑战后检测到T790M突变可能与再挑战后出现T790M阳性率升高有关。

一项在日本开展的开放性、多中心、随机、对照性临床研究(JO25567)^[14]显示: 对于EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者, 增加一个抗血管药物以A+T(抗血管生成药物联合EGFR-TKI)模式展开治疗, 疗效优于单药EGFR-TKI模式, 前者PFS显著延长。基于以上循证医学证据, 本例患者在五线奥希替尼耐药进展后, 先后给予联合贝伐珠单抗及安罗替尼治疗。

综上所述, 对于EGFR驱动基因阳性的晚期NSCLC患者, EGFR-TKI靶向治疗明显优于化疗, 应尽早使用靶向治疗。对于一代EGFR-TKI耐药

后的EGFR驱动基因阳性的晚期NSCLC患者, 优先选择再次活检, 获取组织标本行T790M检测, 若无法获取组织标本, 则可选择胸水或脑脊液等体液标本检测; 若体液标本亦无法获取, 血液标本也可作为检测样本; 若出现阴性结果, 则建议多次、多种方法检测, 避免假阴性结果, 同时了解耐药机制以及是否存在合并突变, 不要轻易放弃寻找继续靶向治疗的机会。本例患者二线靶向治疗, 二线化疗后, 后线治疗已没有标准方案, 以目前各个领域开展的临床研究来看, 联合治疗是大势所趋, 而在一线使用联合治疗是否优于后线使用, 联合治疗前期获取的PFS优势是否可以转化为总生存期优势, 存在进一步研究和探索的空间。

参考文献

1. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818.
2. Yang CH, Wu YL, Chan V, et al. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-ASia Study (IPASS)[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 174-181.
3. Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):466-475.
4. Song Y, Wu YL, Cao LJ, et al. Efficacy and safety of gefitinib as third-line treatment in NSCLC patients with activating EGFR mutations treated with first-line gefitinib followed by second-line chemotherapy: a single-arm, prospective, multicenter phase II Study(RE-CHALLENGE, CTONG1304)[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(5): 432-439.
5. Cortot AB, Janne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas[J]. *Eur Respir Rev*, 23(133): 356-366.
6. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
7. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1616-1622.
8. Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, et al. Clinical implications of T790M

- mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Lung Cancer, 2013, 82(2): 294-298.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines NSCLC 2018 V3[Z]. www.nccn.org/patients.
 10. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl 5): v1-v27.
 11. Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 2(2): 548-582.
 12. Arcila ME, Oxnard GR, 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.
 13. Campo M, Gerber D, Gainor JF, et al. Acquired resistance to first-line afatinib and the challenges of prearranged progression biopsies[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(11): 2022-2026.
 14. Kato T, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab phase II study in patients with advanced non-small-cell lung cancer (JO25567): updated safety results[J]. Drug Saf, 2018, 41(2): 229-237.

本文引用: 杨燕, 刘春玲. 1例EGFR 19外显子缺失突变的晚期非小细胞肺癌的多线治疗过程[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 789-795. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.040

Cite this article as: YANG Yan, LIU Chunling. A case report of advanced non-small cell lung cancer with an exon 19 deletion mutation in EGFR treated with multiline therapy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(3): 789-795. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.040