

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.042

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.042

1 例晚期非小细胞肺癌患者的全程管理

翟晋芳, 郭燕蓉, 童国平, 李媛, 赵畅, 杨卫华, 郭沁香

(山西省肿瘤医院呼吸一病区, 太原 030013)

[摘要] 山西省肿瘤医院呼吸一病区收治1例IV期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者。患者, 男, 50岁, 于2012年10月初无明显诱因出现刺激性咳嗽、咳痰。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)提示: 右肺上叶癌, 右锁区、纵隔及右肺门肿大淋巴结转移。全身多发骨质破坏。病理(右肺穿刺物)检查示腺癌。变性高效液相色谱(denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC)示EGFR19外显子突变。一线治疗给予培美曲塞二钠联合顺铂全身化疗6周期, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)为8个月; 二线治疗予吉非替尼, PFS为42个月; 三线治疗继续口服吉非替尼, PFS为4个月; 四线治疗予口服AZD9291, PFS为11个月; 五线治疗予吉非替尼联合阿帕替尼, PFS为2个月; 六线治疗行右上肺楔形切除术, 术后病理示: BRAF V600E突变, 出现头颅转移, 给予培美曲塞二钠+顺铂全身化疗2周期, 并予同步左侧额叶、左侧顶叶转移灶大分割调强放疗, PFS为3个月; 液滴式数字聚合酶链式反应(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR): T790M(+), 七线治疗口服奥希替尼联合培美曲塞单药化疗2周期, 疗效评估为部分缓解(partial response, PR), 目前仍在随访中。

[关键词] 非小细胞肺癌; T790M突变; 全程管理

Whole-course management of a case with advanced non-small cell lung cancer

ZHAI Jinfang, GUO Yanrong, TONG Guoping, LI Yuan, ZHAO Chang, YANG Weihua, GUO Qinxiang

(Respiratory Ward 1, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, China)

Abstract A patient with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) was admitted to the Respiratory Ward 1 of Shanxi Cancer Hospital. A 50-year-old male, developed irritating cough and sputum in early October 2012 without obvious inducement. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed carcinoma of the upper lobe of the right lung, metastasis of enlarged lymph nodes in the right locking area, mediastinum and right hilum. Multiple bone destruction throughout the body. Pathology (right lung biopsy): adenocarcinoma. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC): EGFR19 exon mutation. At the first line, pemetrexed disodium sodium combined with cisplatin was given for 6 cycles of systemic chemotherapy, PFS

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-07

通信作者 (Corresponding author): 郭沁香, Email: 1911932798@qq.com

8 months; second line gefitinib, PFS 42 months; the third line continued to take gefitinib orally PFS 4 months; oral AZD9291, PFS 11 months; five lines to gefitinib and apatinib, PFS 2 months. Right upper lung wedge resection was performed on the sixth line. Postoperative pathology showed BRAF V600E mutation and cranial metastasis. Pemetrexed disodium + cisplatin systemic chemotherapy was given for two cycles. Droplet digital PCR T790M (+), seven-line oral oxitinib combined with pemetrexil monotherapy for two cycles, and the efficacy was evaluated as PR. Currently, oxitinib has been taken orally, during follow-up.

Keywords non-small cell lung cancer; T790M mutation; whole-course management

肺癌目前是我国恶性肿瘤死亡的首位原因,且发病率和病死率仍在继续上升。近些年来,肺癌还呈现出年轻化、女性化的趋势。治疗方法除传统的手术、化疗、放疗等手段外,随着新型的靶向药物和免疫药物的不断涌现,现阶段转移性肺癌患者的生存时间也较十年前得到了明显延长,让越来越多的肺癌患者成为真正意义上的慢性病患者。

1 临床资料

1.1 病史

患者,男,55岁,于2012年10月初无明显诱因出现刺激性咳嗽、咳痰。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)示(图1):右肺上叶结节,1.4 cm×1.6 cm,可见分叶与毛刺,右锁区、纵隔及右肺门肿大淋巴结,糖代谢增高,最大者短径约2.1 cm,考虑转移。右侧肩胛冈、右侧耻骨、T4、右侧肱骨近段多发骨质破坏。CT引导下右肺上叶病变穿刺:(右肺穿刺物)腺癌。利用外周血提取游离DNA,进行变性高效液相色谱(denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC)分析发现EGFR19外显子突变。诊断明确为:右肺上叶腺癌(19del),右肺门、纵隔、右锁骨上淋巴结转移,多发骨转移,cT1aN3M1b IV期,体力活动状态(performance status, PS)评分为1。

1.2 治疗经过及依据

1.2.1 一线治疗

在晚期非鳞非小细胞肺癌中,培美曲塞联合顺铂较吉西他滨联合顺铂,在腺癌和大细胞亚组中,可显著延长总生存期(overall survival, OS),且耐受性更好^[1]。因此一线患者选择培美曲塞二钠+顺铂化疗。本例患者对化疗非常敏感,首次化疗结束后,咳嗽、咳痰症状消失,PS评

分由原来的1降为0。化疗2周期后(图2),右肺上叶病灶明显缩小,仅剩少量纤维索条影,纵隔淋巴结较前略有缩小。化疗6周期后,腔静脉后淋巴结较前又有所缩小,整体疗效评估为部分缓解(partial response, PR)。2013年8月复查胸部CT,发现肺部病变较前明显增大,疗效评估疾病进展(progressive disease, PD)。患者体力状况较好,PS评分仍然为0。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为8个月。

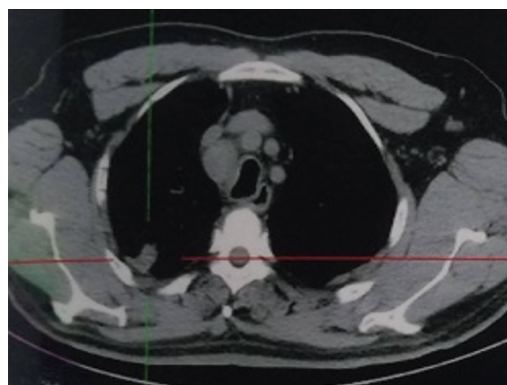


图1 PET-CT(2012年12月28日)

Figure 1 PET-CT (December 28, 2012)

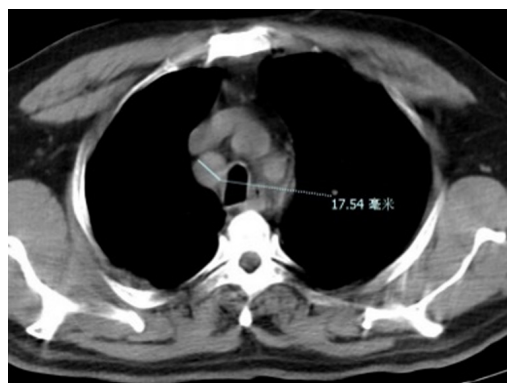


图2 胸部CT(2013年2月25日)

Figure 2 Chest CT (February 25, 2013)

1.2.2 二线治疗

既往晚期NSCLC患者一线治疗的多个随机对照研究^[2-3]显示：对于EGFR阳性的患者吉非替尼和厄洛替尼对比化疗均可改善患者的PFS，且不良反应低于化疗。因此在2013年8月27号给予该患者二线吉非替尼口服。口服吉非替尼1个月后，复查胸部CT：右肺病灶明显缩小，血癌胚抗原(CEA)出现明显下降。疗效评估为PR。在长达42个月的随访中，患者病变部位稳定，血CEA维持在较低水平。2017年4月CT复查提示病变进展，血CEA再次升高。PFS为42个月。

1.2.3 三线治疗

在ASPIRATION试验^[4]中，EGFR突变的肺癌患者应用厄洛替尼治疗，在症状没有进展后继续服用TKI(酪氨酸激酶抑制剂)，PFS仍有3.1个月的获益。所以我们继续选择吉非替尼治疗。2017年8月胸部CT：右肺病灶明显进展，CEA持续升高。PFS为4个月。

1.2.4 四线治疗

2017年9月复查PET-CT：右肺上叶病灶有摄取。双侧颌下、颈血管间隙、颈深、锁区及腋下多发淋巴结肿大。纵膈内腔静脉后及右肺门多发小结节，局部代谢增高。但是原来的骨转移病灶消失。患者此时没有出现任何不适主诉。影像学出现缓慢进展，患者口服“AZD9291”。2个月后复查病灶，疾病稳定(stable disease, SD)，CEA稳定。2018年8月再次出现缓慢进展。PFS为11个月。

1.2.5 五线治疗

研究^[5]显示：靶向VEGFR-2的小分子TKI阿帕替尼联合EGFR-TKIs可以改善TKIs耐药的预后，得到良好的再次缓解时间。因此，患者停用“AZD9291”，换用吉非替尼+阿帕替尼联合治疗。PFS为2个月。

1.2.6 六线治疗

2018年10月复查PET-CT，再次出现肺部的局部进展。于2018年12月在外院姑息性右上肺楔形切除术，术后病理显示有2处病灶，第1处肿物直径2 cm，浸润性腺癌；第2处近靠近胸膜，直径为0.6 cm，浸润性腺癌。术后行NSCLC 9基因检测：BRAF V600E突变，突变丰度7.86%。2017年的一项二期临床研究结果^[6]显示：dabrafenib(达拉非尼)联合trametinib(曲美替尼)被FDA批准用于BRAF V600E突变型晚期NSCLC。但遗憾的是这两种药物均未在我国上市。术后1个月(2019年1月)，常规复查头颅MR(图3)示：左侧额、顶叶异常信号，考虑

转移。患者目前仍没有任何不适症状，PS评分为0。给予培美曲塞二钠+顺铂双药的联合化疗，并予同步左侧额叶、左侧顶叶转移灶大分割调强放疗8次，6MV-X线：40 Gy/5 Gy/8次。2019年3月复查头颅MR(图4)示：左侧额叶异常强化灶范围缩小，左侧顶叶结节变化不大。复查胸部CT提示纵隔淋巴结较前缩小。疗效评估为PR。继续给予培美+顺铂化疗2周期后，左侧额顶结节强化程度增强(图5)，且左侧小脑可见1个新发结节，疗效评估为PD。PFS为3个月。

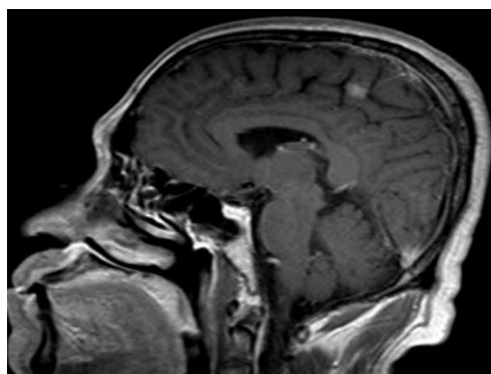


图3 头颅MR(2019年1月18日)

Figure 3 MR of head (January 18, 2019)

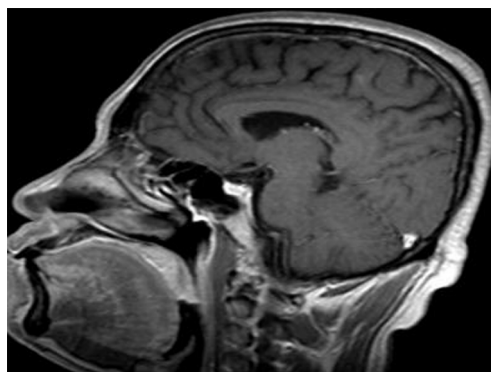


图4 头颅MR(2019年3月13日)

Figure 4 MR of head (March 13, 2019)

1.2.7 七线治疗

用液滴式数字聚合酶链式反应(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR)方法在血液中检测到T790M(+). 一项大型研究^[7]探讨了采用EGFR-TKI作为肺癌脑转移治疗的疗效和安全性，结果显示：与传统靶向或化疗相比，奥希替尼对脑转移患者疗效更加显著，进而改善患者的生活质量。本例患者于2019年5月25日再次开始口服奥

希替尼; 因术后标本中存在BRAF V600E突变, 我们又联合培美单药化疗2周期。口服奥希替尼1个月后, 复查头颅MR(图6)提示: 左侧额顶叶强化结节影缩小, 左侧小脑结节也明显缩小。口服奥希替尼5个月后, 复查头颅MR(图7)示: 左侧额顶叶强化程度明显减低, 左侧小脑结节显示不清。复查胸部CT, 显示病情稳定。总体疗效评估PR。

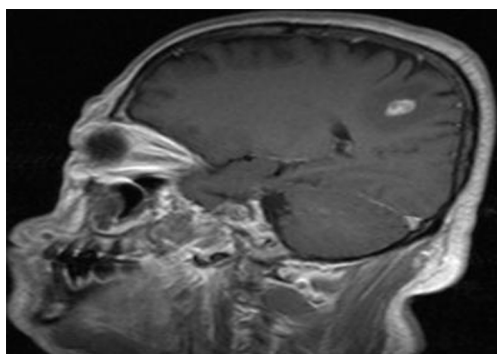


图5 头颅MR(2019年4月29日)

Figure 5 MR of head (April 29, 2019)

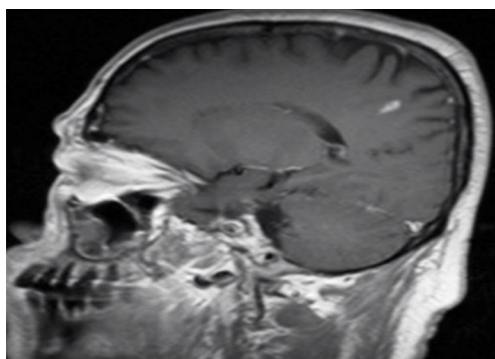


图6 头颅MR(2019年6月25日)

Figure 6 MR of head (June 25, 2019)

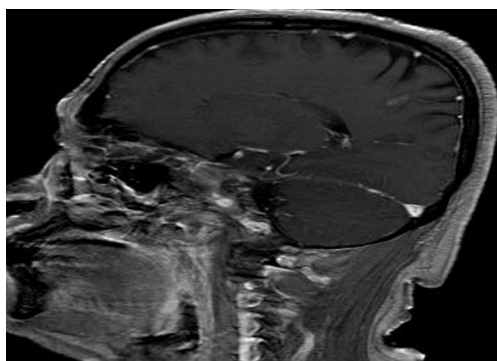


图7 头颅MR(2019年10月25日)

Figure 7 MR of head (October 25, 2019)

2 讨论

在四线治疗前, 影像学出现缓慢进展, 这时我们建议患者再次进行基因检测, 而该患者由于惧怕穿刺, 没有选择检测。非常遗憾, 盲目口服“AZD9291”后, 疗效评估SD, PFS为11个月。尽管循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)分离技术及分子检测方法尚无统一标准, 导致检测结果与肿瘤组织存在不一致性。但液体活检具有微创、方便快捷等特点, 可实现临床上对患者进行连续动态的监测, 在一定程度上进行更全面的评估。因此, 今后需要吸取教训, 在组织标本难以获得的情况下, 采取血液标本进行基因检测。

在六线治疗前, 患者复查PET-CT显示肺部病灶稳定, 依然具有代谢活性, 标准摄取值为13.77, 疗效评估为SD。全身多发骨转移病灶未见摄取、显像。但是因该患者曾反复出现肺部的局部进展, 建议加胸部的局部放疗。但患者家属采取更加积极的手术治疗。尽管该患者很快发现头颅转移, 但截至2019年12月胸部未见复发及转移征象。手术治疗对于反复复发的病灶有较好的局部控制作用。

一项研究^[8]发现: dabrafenib联合trametinib治疗BRAF V600E突变肺癌患者的客观缓解率为63%, 疾病控制率为88%, 中位无进展时间为9.7个月。有研究^[9]显示: BRAF突变NSCLC患者PD-L1高表达的可能性更大。因此, 该患者有可能在未来的免疫治疗道路上获益。

对于多线治疗后出现T7790M突变且有脑转移的肺癌患者, 再次使用奥希替尼仍可以获益。BLOOM实验^[10]以及AURA3实验^[11]证实: 奥希替尼可以有效地穿透血脑屏障, 与化疗相比, 可显著延长中枢神经系统转移患者的PFS(中位PFS: 奥希替尼组11.7个月vs化疗组5.6个月)。本例患者从奥希替尼中明显获益。

该患者从确诊为晚期肺癌到现在已有7年, 期间经历了化疗、靶向、放疗以及手术, 目前身体状况非常好, 没有任何明显的不适症状。当前在EGFR突变阳性晚期NSCLC的治疗上, 已经是“三代同堂”, 这对于患者来说可谓是一大福音, 但对于临床医师而言, 则要面临药物的选择问题。我们应该如何选择? 是选择一代、二代还是三代? 选择单药, 还是联合? 在联合应用时应该联合化疗还是联合抗血管生成的药物? 作为一名临

床医生, 在对患者进行全程管理的过程中, 不仅要考虑药物的PFS和OS, 还要充分考虑患者的经济能力、药物疗效、自身意愿、药物的安全性与不良反应以及身体状况等。只有进行综合的判断, 才能为患者制定出最佳的治疗方案。我们的最终目的是使患者罹患疾病后在保持好的生活质量的前提下, 尽可能延长其生存期。

参考文献

- Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, et al. Efficacy according to blind independent central review: post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 119-125.
- Zhong WZ, Wu YL, Chen KN, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2235-2245.
- Eccher A, Girolami I, D'Errico A, et al. Management of thyroid nodules in deceased donors with comparison between fine needle aspiration and intraoperative frozen section in the setting of transplantation[J]. *J Prog Transplant*, 2019, 29(4):316-320.
- 邬德东, 张倩, 王启明, 等. 吉非替尼联合阿帕替尼一线治疗EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(16): 2867-2871.
- WU Dedong, ZHANG Qian, WANG Qiming, et al. Efficacy and safety of gefitinib combined with apatinib in the first-line treatment of patients with advanced non small cell lung cancer with EGFR-sensitive mutations[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 27(16): 2867-2871.
- Pan J. Dabrafenib plus trametinib for BRAF V600E-mutant non-small cell lung cancer: a patient case report[J]. *J Clin Drug Investig*, 2019, 39(10): 1003-1007.
- John T, Akamatsu H, Delmonte A, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer John Thomas[J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 133-138.
- Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V, et al. Tissue and Plasma EGFR mutation analysis in the FLAURA trial: osimertinib versus comparator EGFR tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6644-6652.
- O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 1119-1124.
- Ahn MJ, Kim DW, Cho BC, et al. Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Lancet*, 2017, 5(11): 891-902.
- Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study[J]. *J Eur J Cancer*, 2019, 116: 86-97.

本文引用: 翟晋芳, 郭燕蓉, 童国平, 李媛, 赵畅, 杨卫华, 郭沁香. 1例晚期非小细胞肺癌患者的全程管理[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 802-806. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.042

Cite this article as: ZHAI Jinfang, GUO Yanrong, TONG Guoping, LI Yuan, ZHAO Chang, YANG Weihua, GUO Qinxiang. Whole-course management of a case with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 802-806. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.042