

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.042>

奥西替尼治疗 T790M 突变晚期肺腺癌 1 例

杨晓梅, 侯永超, 殷星, 王梅云

(邯郸市第一医院肿瘤放疗科, 河北 邯郸 056000)

[摘要] 患者, 男, 68岁, 2017年2月患者以无明显诱因出现乏力6个月为首发症状, 肺CT示右肺下叶占位。于2017年2月24日行右肺下叶切除术+纵膈淋巴结清扫术, 术后病理示低分化腺癌。术后基因检测示EGFR 19-del突变(组织)。术后行4周期化学药物治疗(以下简称为化疗)(培美曲赛0.8 g d1+顺铂60 mg/d1~2, 21 d为1个周期), 末次化疗时间为2017年6月6日。于2017年6月29日行术后辅助放疗: 右肺癌原瘤床区外放0.8 cm设为计划肿瘤体积(planning gross tumor volume, PGTV), 总剂量63 Gy/30 F/6周, 2.1 Gy/F; 纵膈淋巴结引流区设为临床靶区(clinical target volume, CTV), CTV+0.5 cm设为计划靶区(planning target volume, PTV), 总剂量54 Gy/30 F/6周, 1.8 Gy/F。疗效评估: 完全缓解(complete response, CR)。无病生存期(disease-free survival, DFS)为13个月。2018年4月出现脑转移, 于2018年4月11日行吉非替尼靶向治疗(250 mg, 1次/d), 无进展生存期(progression-free survival, PFS)为11个月, 脑转移灶完全消失, 疗效评估: 部分缓解(partial response, PR)。2019年1月再次发现脑转移, 2019年3月再次行基因检测(血液), 结果示Exon 20 T790M突变阳性。2019年3月5日至今行奥希替尼靶向(80 mg, 1次/d)治疗中, 疗效评估: PR。

[关键词] 肺腺癌; 奥西替尼; T790M突变; 靶向治疗; 脑转移

Treatment of advanced lung adenocarcinoma with T790M mutation with Osimertinib: A case report

YANG Xiaomei, HOU Yongchao, YIN Xing, WANG Meiyun

(Department of Radiotherapy, First Hospital of Handan, Handan Hebei 056000, China)

Abstract The first symptom of a 68-year-old man was lacking of strength for 6 months (February 2017). CT showed an occupying lesion in the right middle lung. Resection of the right inferior lobe of lung combined with mediastinal lymph node dissection were performed in February 24, 2017. Postoperative pathology showed poorly differentiated adenocarcinoma. Postoperative gene detection showed EGFR 19-del mutation (the test specimen is a tissue). Four cycles of chemotherapy were performed after operation (Pemetrexed disodium 0.8 g d1 + Cisplatin 60 mg/d1~2, 21 d/cycle). The last chemotherapy time was June 6, 2017. Postoperative auxiliary radiotherapy was performed in June 29, 2017. The specific content was: planning gross tumor volume (PGTV) was set as 0.8 cm outside the primary tumor bed of the right lung cancer. The total dose was 63 Gy/30 F/6 weeks, 2.1Gy/; clinical target volume (CTV) was set as mediastinal lymph node drainage area. Planning target volume (PTV) was set as

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-26

通信作者 (Corresponding author): 王梅云, Email: 2953296976@qq.com

0.5 cm outside CTV. The total dose was 54 Gy/30 F/6 weeks, 1.8 Gy/F. The valuation of curative effect was CR. DFS: 13 months. MRI showed multiple brain metastases in April, 2018. Targeted therapy with Gefitinib was performed in April 11, 2018 (250 mg, 1 time/d). Progression-free survival (PFS) was 11 months. Brain metastases disappeared completely. The valuation of curative effect was PR. MRI showed multiple brain metastases in Jan 2019. The second gene detection was performed in March, 2019, which showed Exon 20 T790M mutation. Targeted therapy with Osimertinib was performed in March 5, 2019 (80 mg, 1 time/d). The valuation of curative effect was PR.

Keywords lung adenocarcinoma; osimertinib; T790M mutation; targeted therapy; brain metastases

肺癌是目前我国病死率最高的恶性肿瘤, 其中约80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。NSCLC中基因突变最常见的是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的突变^[2]。对于EGFR突变的患者, 标准的一线治疗方案是应用EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs), 如吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼等。但9~13个月后, 几乎所有患者会产生耐药, 肿瘤进展。在这部分患者中, 50%~60%存在T790M突变阳性^[3]。因此, NSCLC临床实践指南推荐既往应用EGFR-TKIs治疗失败后的患者应首先进行T790M检测, 如果突变阳性, 可使用甲磺酸奥希替尼片(以下简称奥希替尼)。

1 临床资料

1.1 病史

患者因无明显诱因出现乏力6个月于2017年2月在邯郸市第一医院就诊, 肺CT示右肺下叶占位。于2017年2月24日在邯郸市第一医院胸外科行右肺下叶切除术+纵膈淋巴结清扫术, 术中探查见病变位于右肺下叶背段, 大小约6.5 cm×6.0 cm×5.0 cm, 术后病理示: (右)肺低分化腺癌(腺泡型、实性型及微乳头型)见脉管癌栓, 支气管断端未见癌组织, 支气管旁4/7枚、另送(七区)3/4枚, (十区)1枚、(十一区)1枚、(2R)1枚、(4R)4枚淋巴结转移癌。免疫组织化学: TF-1(3+), CK7(3+), P63(-), CD56(1+), Ki-67(50%阳性), Syn(-), p40(-), p53(-), CgA(-), Napsin-A(2+), MDR-1(-), GSTπ(2+), ToPoII(30%阳性)。查体无明显阳性体征。2017年3月10日行基因检测示: EGFR 19-del 突变(标本为组织)。胸部CT示: 右肺术后改变。气管前腔静脉后见淋巴结影, 右侧少量胸腔积液。头颅CT示: 未见明显异常。全身骨扫描: 未见骨转移征象。肝胆脾双肾彩超: 未见异常。肺癌五项: CA12-5 41.3 U/mL↑(正常范围:

0~35 U/mL)。诊断: 右肺下叶低分化腺癌术后IIIA期(pT2N2M0)。

1.2 辅助检查

1.2.1 肺部 CT

右肺癌切除术后, 右侧胸膜多发结节样增厚, 考虑转移(2018年4月3日, 图1)。右侧胸膜增厚程度较前稍减轻(2018年5月24日, 图1)。肺部CT(2018年8月14日, 2018年10月19日)均较前(2018年5月24日)无明显变化。右侧胸膜下部分结节较前增大(2019年1月20日, 图2)。右肺部分结节(2019年5月8日)较前(2019年1月20日)缩小(图2)。

1.2.2 头颅增强 MR

右侧额叶中线旁环形强化, 考虑转移瘤(2018年4月8日, 图3)。右侧额叶大脑镰旁点状强化病变(2018年5月25日), 较前(2018年4月8日)明显缩小(图3)。未见明显异常(2018年08月15), 较前(2018年4月8日)病灶消失。右额叶大脑镰旁及左额叶皮下见结节状强化灶, 考虑转移瘤可能(2019年1月2日, 图4)。未见明显异常, 与2019年1月22日比较原病灶消失(2019年5月8日, 图4)。

1.3 治疗经过及疗效评估

术后行4周期培美曲塞+顺铂方案化疗(培美曲塞500 mg/m², 顺铂75 mg/m²), 具体方案为: 培美曲塞0.8 g d1+顺铂60 mg/d1~2, 21 d为1个周期。末次化疗时间为2017年6月6日。于2017年6月29日给予术后辅助放疗, 具体为: 右肺癌原瘤床区外放0.8 cm设为计划肿瘤体积(planning gross tumor volume, PGTV), 总剂量63 Gy/30 F/6周, 2.1 Gy/F; 纵膈淋巴结引流区设为临床靶区(clinical target volume, CTV), CTV+0.5 cm设为计划靶区(planning target volume, PTV), 总剂量54 Gy/30 F/6周, 1.8 Gy/F。总体治疗时程为4个月余。疗效评估: 完全缓解(complete response, CR)。无病生存期(disease-free survival, DFS)达13个月余。病情进展: 2018年4月病情进展, 出现右

侧胸膜转移(图1), 右侧额叶转移(图3), 于2018年4月11日开始口服吉非替尼(250 mg, 1次/d)行靶向治疗。治疗时程: 11个月, 右侧胸膜转移灶基本消失(图1), 右侧额叶转移灶消失(图3), 疗效评估: 部分缓解(partial response, PR)。2019年1月, 患者再次出现脑转移(图4)。2019年3月给予患者再次完善基因检测(标本为血液)示: Exon 20 T790M突变阳性, 于2019年3月5日停用吉非替尼, 更换为奥

希替尼(80 mg, 1次/d)行靶向治疗至2019年5月, 右肺部分结节缩小(图2), 脑转移灶消失(图4), 疗效评估: PR(表1)。

1.4 随访

每隔2个月复查肺CT及头颅MR, 患者依从性较好, 规律口服奥希替尼, 耐受性较好, 出现轻度皮肤脱屑反应, 余无明显不良反应。患者应用奥希替尼疗效好, 不良反应轻。

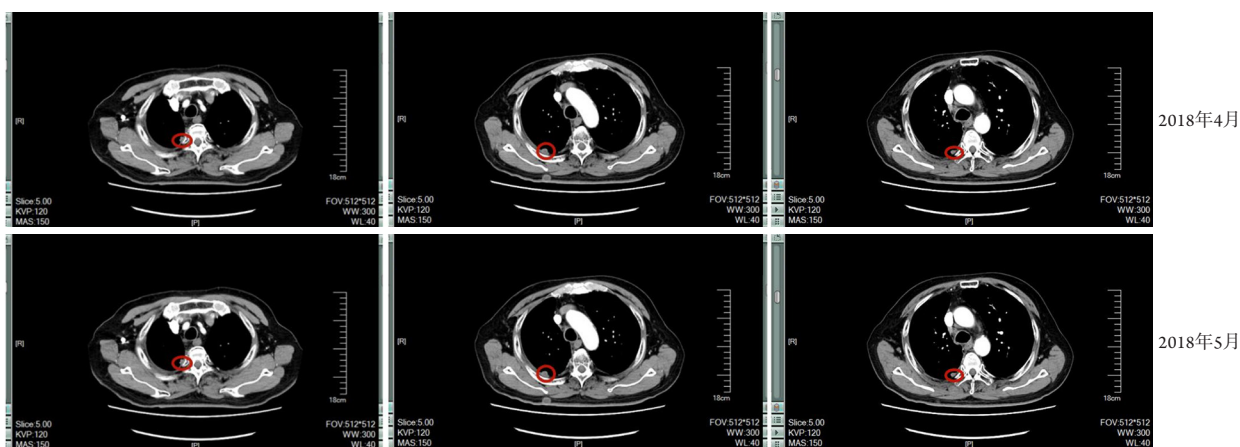


图1 2018年4月与2018年5月肺CT对比

Figure 1 Comparison of lung CT between Apr 2018 and May 2018

2018年4月: 右侧胸膜多发转移; 2018年5月: 较2018-04减轻。

Apr 2018: Multiple metastasis of right pleura; May 2018: Less than Apr 2018.

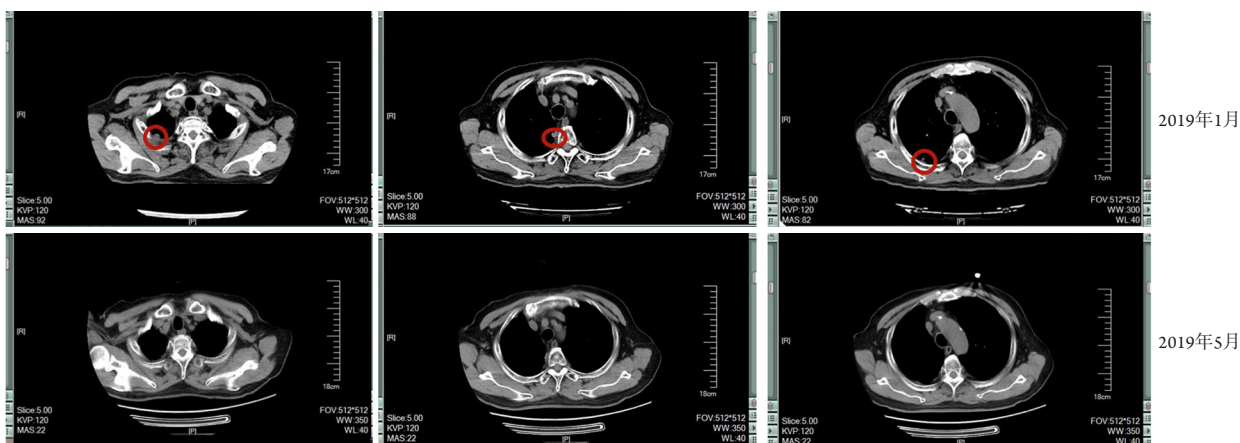


图2 2019年1月与2019年5月肺CT对比

Figure 2 Comparison of lung CT Jan 2019 and May 2019

2019年1月: 右侧胸膜转移灶增大; 2019年5月: 较2019年1月缩小。

Jan 2019: Right pleural metastasis enlarged; May 2019: Smaller than Jan 2019.

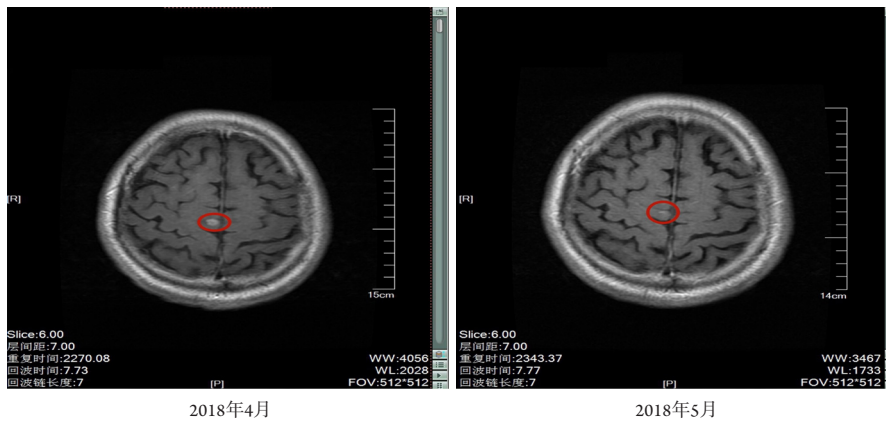


图3 2018年4月与2018年5月脑MRI增强对比

Figure 3 Comparison of Contrast-enhanced brain MRI between Apr 2018 and May 2018

2018年4月: 脑转移瘤出现; 2018年5月: 脑转移瘤基本消失。

Apr 2018: Brain metastases; May 2018: Brain metastases basically disappeared.

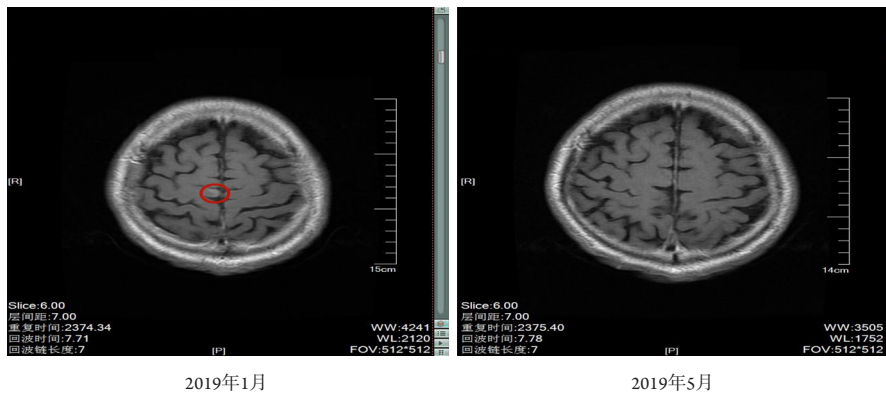


图4 2019年1月与2019年5月脑MRI增强对比

Figure 4 Comparison of contrast-enhanced brain MRI between Jan 2019 and May 2019

2019年1月: 脑转移瘤再次出现; 2019年5月: 脑转移瘤消失。

Jan 2019: Recurrence of brain metastases; May 2019: Brain metastases disappeared.

表1 基于时间轴的疗效评价和诊治方案表

Table 1 Evaluation of curative effect and diagnosis and treatment based on timeline

时间	治疗方案	肺CT	颅脑MR	疗效评估
2017年2月24日	手术	右肺下叶占位	—	—
2017年3月至2017年8月	PD方案4周期, 术后辅助放疗	右肺癌术后改变	无脑转移征象	—
2017年8月至2018年4月	随访观察	右肺癌术后改变	无脑转移征象	DFS: 13个月
2018年4月	随访观察	右侧胸膜多发转移	右侧额叶转移	PD
2018年4月至2019年1月	吉非替尼	右侧胸膜转移灶基本消失	右侧额叶转移灶基本消失	CR
2019年1月	吉非替尼	右侧胸膜多发转移	右侧额叶转移	PD
2019年1月至2019年3月	吉非替尼	—	—	PD
2019年3月至2019年5月	奥西替尼	右侧胸膜转移瘤缩小	右侧额叶转移灶消失	PR

2 讨论

NSCLC在肺癌中所占比例极高, EGFR突变在NSCLC存在基因突变的患者中占据主要地位, 目前对于EGFR突变患者的标准一线治疗为EGFR-TKIs^[4], 其中, 奥西替尼(AZD9291, Osimertinib)是全球首个第三代EGFR-TKIs的代表药物。它是不可逆EGFR-TKIs, 可强效通过靶向半胱氨酸-797与共价ATP位点相结合^[5]。T790M阳性突变是第1, 2代EGFR-TKIs耐药的主要机制^[6], 而奥西替尼不仅可以有效对抗T790M突变, 还可以对抗EGFR突变^[7], 且安全性高, 不良反应轻。Jänne等^[8]研究表示: 奥西替尼对于既往行一代EGFR-TKIs治疗进展的晚期NSCLC患者具有较好的疗效, 同时安全性较高。AURAS全球III期临床研究^[9]结果提示: EGFR突变的NSCLC患者行一线EGFR-TKIs治疗进展, 应用奥希替尼治疗, 无进展生存期(progression free survival, PFS)显著延长, 客观缓解率(objective remission rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)均显著提高。

脑转移是肺癌最常见的远处转移器官之一^[10], 腺癌最多见, 存在EGFR突变时多为19外显子突变^[11]。该患者肺腺癌III期, 术后基因检测提示EGFR 19-del突变, 应用一代EGFR-TKIs代表药物吉非替尼治疗11个月后耐药, 出现无症状性脑转移。有报告^[12]称: 第1, 2代EGFR-TKIs通过血脑屏障比例极低, 相对而言, 奥西替尼通过血脑屏障比例明显高于前者。故需明确该患者是否存在T790M阳性突变, 因该患者手术标本年限较久远, 故再次完善基因检测时标本取用血液, 结果提示T790M突变阳性。有研究^[13]证实: 应用奥希替尼治疗血浆中T790M突变阳性的NSCLC患者, 与组织符合NSCLC T790M突变阳性的患者疗效相当。该患者应用一线EGFR-TKIs治疗进展, 根据奥西替尼对T790M阳性突变的高选择性对抗机制, 我们给予患者奥希替尼80 mg口服, 1次/d。大量实验^[14]证实: 该剂量既可以达到有效的治疗目的, 又能够将不良反应控制在最小范围。每隔2个月复查肺CT及头颅增强MR, 随访结果提示: 应用奥希替尼2个月后该患者脑转移灶完全消失, 不良反应仅表现为轻度皮肤脱屑反应, 充分体现了奥西替尼对T790M突变阳性的NSCLC患者的疗效显著, 安全性高。

回顾本例患者的诊治经过, 初诊时为肺腺癌IIIA期, 通过基因检测明确患者存在EGFR 19del突变, 先后从手术、术后辅助放疗及一线EGFR-TKIs中获益。当第1代EGFR-TKIs出现耐药时, 积极

完善第2次基因检查, 结果提示T790M突变阳性。根据该结果, 选用第3代EGFR-TKIs奥西替尼, 取得了理想的临床疗效, 进一步延长患者生存期。提示病理结合分子检测全程动态管理NSCLC患者, 可为晚期NSCLC患者进行精准医疗提供更有利的途径。

参考文献

1. Suzuki Y, Ishigooka M, Tomaru M, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
2. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78985-78993.
3. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(8): 473-481.
4. Koo DH, Kim KP, Choi CM, et al. EGFR-TKI is effective regardless of treatment timing in pulmonary adenocarcinoma with EGFR mutation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(1): 197-206.
5. Remon J, Planchard D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(22): 3069-3081.
6. Yu HA, Arcila ME, Rekhman 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. 何璐, 钱妍. Osimertinib治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(6): 398-404.
HE Lu, QIAN Yan. Research progress of osimertinib in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2016, 35(6): 398-404.
8. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
9. Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: AURA3 trial[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6): 1930-1938.
10. 王洁, 皮灿. 奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在EGFR T790M阳性非小细胞肺癌患者中的疗效比较[J]. *循证医学*, 2018, 18(1): 36-39.
WANG Jie, PI Can. Comparison of the efficacy of osimertinib and pemetrexide combined with platinum chemotherapy in patients with EGFR T790M positive non-small cell lung cancer[J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2018, 18(1): 36-39.
11. Matsuo N, Azuma K, Sakai K, et al. Association of EGFR exon 19 deletion and EGFR-TKI treatment duration with frequency of T790M mutation in EGFR-mutant lung cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36458.
12. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 108-111.
13. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma

genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(28): 3375-3382.

14. 李萍, 王丽, 贾乐川. 第3代表皮生长因子受体抑制剂—奥西替

尼研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(14): 1371-1373.

LI Ping, WANG Li, JIA Lechuan. The third EGFR-TKIs—research status of osimertinib[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 33(14): 1371-1373.

本文引用: 杨晓梅, 侯永超, 殷星, 王梅云. 奥西替尼治疗T790M 突变晚期肺腺癌1例[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11): 2596-2601. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.042

Cite this article as: YANG Xiaomei, HOU Yongchao, YIN Xing, WANG Meiyun. Treatment of advanced lung adenocarcinoma with T790M mutation with Osimertinib: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(11): 2596-2601. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.042

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砜	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织