

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.046

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.046

# 1 例 EGFR 野生型肺腺癌的靶向治疗

刘斌, 黄彭, 刘双柏, 梁彦超, 谢波

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院呼吸一科, 湖南 株洲 412007)

**[摘要]** 探讨EGFR野生型肺腺癌患者服用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)后的耐药机制。回顾性分析中南大学湘雅医学院附属株洲医院1例服用埃克替尼耐药后行EGFR T790M基因检测呈阳性的肺腺癌晚期患者的临床实践。该患者使用埃克替尼13个月后发现耐药, 奥希替尼使用7个月后死亡, 总生存期为22个月。对于肺腺癌患者, 需常规行基因检测, 一代TKI耐药后行T790M检测是必要的。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; T790M; 奥希替尼

## Targeted therapy for EGFR wild-type lung adenocarcinoma: A case report

LIU Bin, HUANG Peng, LIU Shuangbo, LIANG Yanchao, XIE Bo

(First Department of Respiratory Medicine, Zhuzhou Hospital, Affiliated to Xiangya Medical College, Central South University, Zhuzhou Hunan 412007, China)

**Abstract** This paper investigated the resistance mechanism in patients with EGFR wild-type lung adenocarcinoma treated with epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). The clinical practice of a case of advanced lung adenocarcinoma with positive EGFR T790M gene test after taking icotinib resistance in our hospital was retrospectively analyzed. The patient developed resistance to icotinib 13 months after treatment, and died after 7 months on osimertinib, the overall survival was 22 months. For patients with lung adenocarcinoma, routine genetic testing is indispensable, and it is necessary to detect T790M after the first generation TKI drug resistance.

**Keywords** non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; T790M; osimertinib

中国是肺癌大国, 其发病率和病死率均位居所有恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。而晚期肺癌传统治疗手段主要为放化疗。IPASS研究<sup>[2]</sup>结果显示: EGFR基因突变的患者接受吉非替尼治疗的中位无进展生存

期(progression-free survival, PFS)比接受紫杉醇/卡铂化疗的患者显著延长, 而无EGFR基因突变的患者接受化疗的中位PFS比接受吉非替尼治疗的患者显著延长, 因此表皮生长因子受体酪氨酸激

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-30

通信作者 (Corresponding author): 谢波, Email: potter0712@126.com

酶抑制剂(epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是EGFR基因敏感突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线标准治疗方案。但是国内相当一部分患者EGFR为阴性, 使用了EGFR-TKIs治疗, 效果也相当好, 这可能与EGFR检测出现假阴性有关。本文通过1例EGFR野生型晚期肺腺癌患者的临床实践来探讨EGFR-TKIs制剂使用方法, 并分析其耐药机制。

## 1 临床资料

患者, 女, 74岁, 既往无吸烟史, 因咳嗽、气促20余天于2016年3月7日来中南大学湘雅医学院附属株洲医院就诊, 胸部CT提示: 左上肺占位, 双侧胸腔积液, 左侧气胸(图1), 胸水CEA 508.32 ng/mL, 血清CEA 10.2 ng/mL, 左侧胸水病检示肺腺癌, 外周血检测EGFR为野生型, 患者拒绝行头部MRI、上腹部CT及全身骨扫描等检查, 诊断“左肺腺癌cT1N0M1a胸膜IVA期EGFR野生型”。患者PS评分为2分, 建议单药化疗, 但患者拒绝, 于2016年3月下旬开始使用埃克替尼靶向治疗。2016年9月25日、2016年12月17日2次复查肺部CT, 评估均为部分缓解(partial remission, PR)。2017年3月11日复查肺部CT提示左上肺占位病变缓慢进展, 继续口服TKI治疗。患者2017年4月查胸腔B超提示双侧胸水增多, 提示耐药, 取患者外周血查T790M, 结果提示突变阳性, 患者自2017年5月开始接受奥希替尼治疗, 达到了病情稳定。同年, 患者于9月9日复查肺部CT提示右侧第3~4肋骨骨质破坏, 考虑局部进展, 继续口服奥希替尼治疗。2017年12月2日再次复查肺部CT提示左上肺占位增大, 病情进展, 考虑奥希替尼耐药, 患者未进一步诊治, 2018年1月死亡。

### 1.1 病理诊断及免疫表型

左侧胸水沉渣石蜡块(图2)见较多上皮样细胞, 细胞质丰富, 部分细胞有异型, 考虑癌, 结合HE及免疫组织化学结果, 符合腺癌, 考虑为肺来源。免疫组织化学结果(图3)示: CK-pan(+), TTF-1(部分+), NapsinA(+), CK7(+), MC(少许+), CR(-), WT-1(-), Ki-67(<2%+)。

### 1.2 基因诊断

患者EGFR及T790M检测均由厦门艾德生物公

司检测, 标本均为外周血。EGFR检测方法为ADx-ARMS-EGFR基因突变检测试剂盒, 结果示: Exon-19 19-del, Exon-21 L858R, Exon-20 T790M野生型; T790M检测方法为ADx-Super-ARMS-T790M基因突变检测试剂盒(多重荧光PCR), 结果示Exon-20 T790M突变。

### 1.3 治疗及随访

该患者未行全身化疗, 2016年3月开始口服埃克替尼(贝达公司生产)125 mg 3次/d, 2017年5月换成奥希替尼(阿斯利康公司生产)80 mg 1次/d, 随访至2018年1月患者去世。

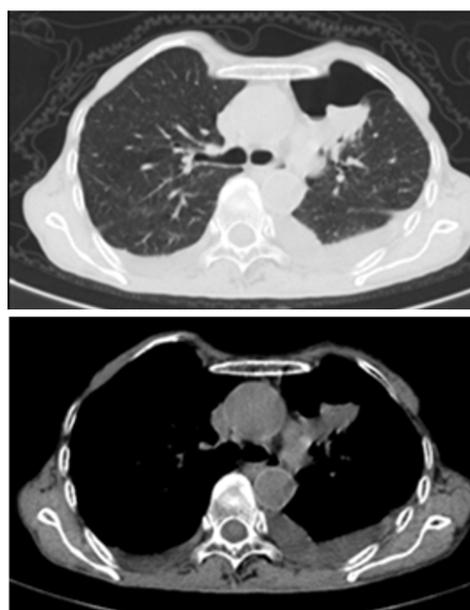


图1 CT示左上肺不规则肿块影, 双侧胸腔积液, 左侧气胸  
Figure 1 CT scan shows an irregular mass in the upper left lung, bilateral pleural effusion, and left pneumothorax

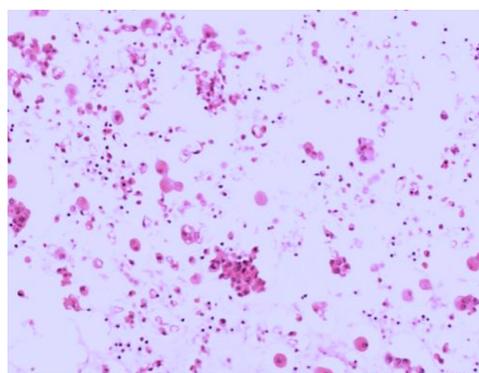


图2 胸水沉渣细胞, 可见异型细胞(HE, ×200)  
Figure 2 Atypical cells are seen in pleural sediment cells (HE, ×200)

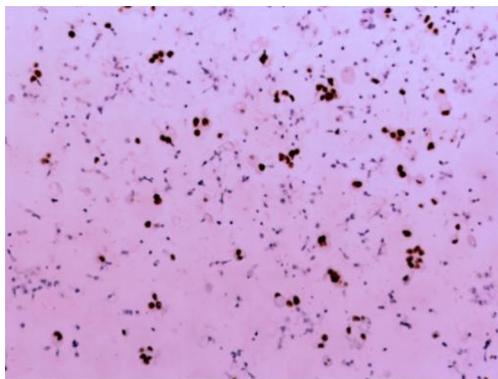


图3 胸水沉渣细胞示癌细胞TTF-1阳性表达(EnVision, ×200)

Figure 3 Pleural effusion sediment cells shows positive expression of TTF-1 in cancer cells (EnVision, ×200)

## 2 讨论

NSCLC是最为常见的肺癌,占肺癌总数的80%。EGFR是一种受体酪氨酸激酶,它的突变是NSCLC的常见原因,其突变部位在酪氨酸激酶区域ATP结合位点附近,主要为19号外显子上的缺失突变,18和21号外显子上的点突变。对于晚期NSCLC患者,若携带EGFR基因敏感突变,EGFR-TKIs靶向药物成为重要治疗手段之一,其客观缓解率高达70%<sup>[3]</sup>,PFS为8~13个月<sup>[4]</sup>,能明显改善患者生存质量、降低死亡风险。因此EGFR靶向治疗是NSCLC的重要策略。

就当前国情来看,我国的EGFR基因突变检测在肺癌患者中的受检率相对偏低,与发达国家相比还有很大的差距。2011年的一项多中心研究<sup>[5]</sup>表明:亚太地区平均EGFR检测率为31.8%,其中EGFR检测率最高的是日本,为64.8%,而同时期中国的EGFR检测率最低,为18.3%。在临床实际工作中,仍可能遇到这样的患者——不做基因检测或者做了基因检测但未检测出EGFR敏感突变,仍使用了EGFR-TKIs靶向治疗,有部分患者从中获益,本文中患者就是其一。这需要考虑基因检测的假阴性情况存在。

用于EGFR基因突变检测的标本可以是来自肿瘤部位的手术组织、活检组织以及细胞学标本,另外新鲜或甲醛固定石蜡包埋等处理的组织或细胞学标本同样可以用来检测。与肿瘤组织相比,循环肿瘤DNA(ctDNA)中EGFR基因突变检测特异性很高,但敏感性较低,在Goto等<sup>[6]</sup>的报道中甚至只有43.1%。本文患者采用的是外周血,可能是

敏感性不高所致。黄健等<sup>[7]</sup>一项研究结果显示: NSCLC患者胸水中EGFR基因突变23例(57.5%),与组织中EGFR基因检测一致率为92.5%,灵敏度为88.46%,血液中EGFR基因突变阳性13例(32.5%),与组织中EGFR基因检测一致率为67.5%,灵敏度为50%。因此,对于无法获取组织活检的晚期NSCLC患者,可用胸水或血液标本替代组织检测EGFR基因突变状态,并且胸水比血液更有优势。《非小细胞肺癌血液EGFR基因突变检测中国专家共识》<sup>[8]</sup>指出:为了最小化获得假阴性结果的可能性,推荐使用高敏感度的检测方法用于ctDNA样本的EGFR基因突变检测,其检测应在具有资质的检测中心进行,检测方法必须进行严格的验证及质控,检测试剂须使用经国家食品药品监督管理总局批准的检测试剂盒。

虽然EGFR-TKIs对于发生EGFR敏感突变的人群是一种高效的临床药物,但对TKI的获得性耐药也随着治疗时间的延长陆续出现,几乎所有患者在10~12个月后会不可避免地产生获得性耐药<sup>[9]</sup>,导致治疗失败。T790M突变是最常见的耐药机制,约占一代EGFR-TKIs耐药谱的一半<sup>[10]</sup>。沈凯凯等<sup>[11]</sup>研究显示:T790M突变与晚期肺腺癌患者的性别、吸烟史、EGFR-TKIs耐药后进展类型、EGFR-TKIs耐药后血CEA水平、EGFR-TKIs耐药后治疗方案有关,同时是PFS和OS的独立影响因素。AURA3研究<sup>[12]</sup>提示:针对T790M突变患者,二线应用奥希替尼单药治疗组可以获得10.1个月的PFS,远远优于化疗组的4.4个月,因此奥希替尼是这部分患者二线的标准治疗手段。奥希替尼是第三代口服、不可逆的选择性EGFR突变抑制剂,是中国首个获批的用于EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC的肿瘤药物,对野生型EGFR的NSCLC患者无效。本文中患者使用一代TKI埃克替尼治疗后PFS近13个月,进行耐药基因检测提示T790M阳性,二线治疗选择奥希替尼使患者获益。由于除T790M突变外,一代EGFR-TKIs的耐药机制也可能存在其他原因,比如MET或者HER2基因扩增而导致的耐药<sup>[13]</sup>,奥希替尼效果并不好,极可能还不如化疗,因此不推荐盲试。

在治疗10个月左右会再次出现对三代TKIs的耐药,而研究获得性耐药机制是当下研究重点,可能发生的耐药主要包括耐药基因突变、旁路激活及组织学转变等。奥希替尼耐药主要是EGFR C797S突变<sup>[14]</sup>,另外EGFR扩增、MET基因扩增、HER2基因扩增同样也可能是奥希替尼获得

性耐药的机制之一<sup>[13]</sup>。针对不同的耐药机制,刚结束的2019年世界肺癌大会<sup>[15]</sup>也报道了几种解决耐药方案,主要为双靶向联合、新药从侧路抑制、免疫+化疗、靶向联合抗血管药等。

FLAURA研究<sup>[16]</sup>显示:奥希替尼组的中位PFS是18.9个月,一代EGFR靶向药组是10.2个月,提高了8.7个月,且疾病进展或死亡风险也整体降低了54%,未明显增加药物的不良反应。另外,奥希替尼具备很强的血脑屏障穿透性,其控制脑转移能力更强。美国食品和药物管理局<sup>[17]</sup>在2018年直接批准奥希替尼用于EGFR敏感突变转移性NSCLC的一线治疗。一线治疗有多种药物可以选,作为临床医生需要根据不同的患者做出最合适的选择,因为药物选择不仅看疗效和不良反应,还需考虑到患者的病情、一般状态、经济条件、医保付费等综合因素。

对于NSCLC患者,应常规行基因检测,不仅限于EGFR, ALK及ROS1等基因检测,对于送检标本的选择,最好为肿瘤组织,其次为胸水,如以上均无法获取,抽血行二代测序可减少假阴性。本文患者使用一代EGFR-TKIs明显获益,但EGFR检测为野生型,提示该病例抽血检测为假阴性,而耐药后行T790M检测阳性,更进一步证实该患者存在EGFR突变。对于T790M突变阳性者,奥希替尼是首选治疗药物。相信随着各项研究的进展以及新的抗肿瘤药物的获批,晚期肺癌的诊治手段也越来越丰富,肺癌患者将获得更长的生存期及更好的生活质量。

## 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- Sun L, Ma JT, Zhang SL, et al. Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Med Oncol, 2015, 32(2): 473.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(3): 438-445.
- Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(1): 115-121.
- 黄健, 王于理, 代平, 等. 胸水、血液EGFR基因突变检测在非小细胞肺癌治疗中的应用价值[J]. 山东医药, 2018, 58(6): 61-63. HUANG Jian, WANG Yuli, DAI Ping, et al. Application value of pleural effusion and blood EGFR gene mutation detection in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(6): 61-63.
- 吴一龙. 《非小细胞肺癌血液EGFR基因突变检测中国专家共识》规范中国EGFR血液检测, 推动肺癌精准治疗[J]. 浙江医学, 2015, 37(24): 1959-1960. WU Yilong. "Consensus of Chinese experts on blood EGFR gene mutation detection in non-small cell lung cancer" Standardize EGFR blood test in China and promote accurate treatment of lung cancer[J]. Zhejiang Medical Journal, 2015, 37(24): 1959-1960.
- Yang Z, Yang N, Ou Q, et al. Investigating novel resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3097-3107.
- Tartarone A, Lerosé R. Clinical approaches to treat patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor acquired resistance[J]. Ther Adv Respir Dis, 2015, 9(5): 242-250.
- 沈凯凯, 魏雨晴, 汪向海, 等. 晚期肺癌患者一线使用EGFR-TKI获得性耐药后T790M与预后的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(11): 2433-2441. SHEN Kaikai, WEI Yuqing, WANG Xianghai, et al. Correlation with EGFR-TKI in the first-line treatment of advanced lung adenocarcinoma acquired T790M and prognosis[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2018, 38(11): 2433-2441.
- Papadimitrakopoulou VA. AURA3 trial: does Tagrisso (osimertinib) have the potential to become the new standard of care for second-line treatment of patients with EGFR T790M mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC[J]. Lung Cancer Manag, 2016, 5(4): 159-162.
- Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation[J]. Cancer Discov, 2012, 2(10): 922-933.
- Yu HA, Tian SK, Drilon AE, et al. Acquired resistance of EGFR-mutant

- lung cancer to a t790M-specific EGFR inhibitor: emergence of a third mutation (C797S) in the EGFR tyrosine kinase domain[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(7): 982-984.
15. Venkatesan P. IASLC 2019 world conference on lung cancer[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(11): 930-932.
16. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
17. The U.S. Food and drug administration. FDA approves osimertinib for first-line treatment of metastatic NSCLC with most common EGFR mutations[EB/OL]. [2018-04-19]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-osimertinib-first-line-treatment-metastatic-nslcmost-common-egfr-mutations>

**本文引用:** 刘斌, 黄彭, 刘双柏, 梁彦超, 谢波. 1例EGFR野生型肺腺癌的靶向治疗[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2622-2626. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.046

**Cite this article as:** LIU Bin, HUANG Peng, LIU Shuangbo, LIANG Yanchao, XIE Bo. Targeted therapy for EGFR wild-type lung adenocarcinoma: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2622-2626. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.046