

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.040>

## EGFR 敏感突变晚期肺腺癌 1 例并文献复习

顾海迪, 王晨洁, 杨军, 王莹, 谭洁

(南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院东区肿瘤内科, 江苏 苏州 215001)

**[摘要]** 报告1例EGFR敏感突变晚期肺腺癌的60岁女性病例, 该患者为左肺腺癌T2aN2M0IIIA期术后, 手术标本EGFR检测示: 19号外显子突变。术后完成培美曲塞联合顺铂辅助化疗4个疗程。2016年6月发现血清癌胚抗原586.49 ng/mL, 进一步查正电子发射断层显像-X线计算机体层成像仪(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)提示肺癌伴纵膈及右肺门淋巴结转移、胸膜转移、多发骨转移。一线埃克替尼治疗15个月, 疾病进展, 2017年10月发现外周血T790M突变, 二线奥希替尼治疗12个月, 疾病再次进展。胸水二代测序显示T790M消失, EGFR 19外显子突变存在。三线予奥希替尼联合安罗替尼治疗。EGFR-TKI治疗对EGFR敏感突变的患者可以带来PFS及安全性等方面的获益, 随着治疗线数的增加, 后期耐药机制更加复杂, 有待进一步研究使个体治疗更加精准。

**[关键词]** 肺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 获得性耐药

## Advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation: A case report and literature review

GU Haidi, WANG Chenjie, YANG Jun, WANG Ying, TAN Jie

(Department of Medical Oncology, Eastern District of Suzhou Municipal Hospital, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Jiangsu 215001, China)

**Abstract** We report a case of advanced lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor sensitive mutation. The patient was a 60-year-old female with left lung adenocarcinoma T2aN2M0IIIA stage, and surgical specimens EGFR detection showed exon 19 mutation. After the operation, 4 courses of pemetrexed combined with cisplatin adjuvant chemotherapy were completed. In June 2016, the blood carcinoembryonic antigen was found to be 586.49 ng/mL. Further examination of PET-CT indicated lung cancer with mediastinal and right hilar lymph node metastasis, pleural metastasis, and multiple bone metastasis. First-line icotinib treatment lasted 15 months, with disease progression. In October 2017, a mutation of T790M was found in peripheral blood. Second-line osimertinib was treated for 12 months, and the disease progressed again. Pleural effusion second generation sequencing showed T790M disappeared, EGFR 19 exon mutation existed. The third line was treated with osimertinib and anlotinib. EGFR-TKI

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-10

通信作者 (Corresponding author): 谭洁, Email: 1959005821@qq.com

treatment can benefit PFS and safety in patients with EGFR-sensitive mutations. With the increase of treatment lines, the drug resistance mechanism is more complicated, and further research is needed to make individual treatment more precise.

**Keywords** lung cancer; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; acquired resistance

肺癌是对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。2015年我国肺癌新发病例为73.3万例,死亡病例为61万例,均占有癌症首位<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的80%~85%,其中腺癌占多数。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是目前NSCLC中研究最成熟的分子靶点。EGFR基因突变会导致下游信号分子通路的持续激活,并导致肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制<sup>[2]</sup>,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)可以阻断其下游信号通路活动,从而起到肿瘤治疗作用。对于EGFR敏感突变的NSCLC(外显子19缺失和外显子21点突变),采用EGFR-TKIs治疗,相比于传统化疗可明显改善患者的预后及生存质量。苏州市立医院东区(以下简称“我院”)收治了1例接受一代及三代EGFR-TKIs治疗的EGFR敏感突变晚期肺腺癌患者,现报告如下。

## 1 临床资料

患者,女,60岁,2014年底体检发现右肺占位,于2015年1月12日在胸腔镜下右中叶肺+右上叶前段切除术+淋巴结清扫,术后病理:(右肺中叶+上肺前段)腺癌,腺泡亚型+乳头状亚型,中分化。大小约4.0 cm×4.0 cm×4.0 cm,支气管切缘(-),脉管内癌栓(+),神经侵犯(-),胸膜(-),周围肺组织灶区见癌累及。支气管周围淋巴结(0/2)。送检淋巴结(1/13)见癌转移,其中第2组(0/2),第4组(0/2),第7组(1/3),第8组(0/2),第9组(0/1),

第10组(0/2),第11组(0/1)。免疫组织化学:癌细胞示TTF-1(+), NapsinA(+), CK7(+), P63(局灶弱+), CK5/6(-), ALK(-), EGFR(2+), VEGF(+), Ki-67+(约10%)。手术标本EGFR检测:19号外显子突变。术后分期pT<sub>2a</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>IIIA,术后行“培美曲赛1.0 d1+顺铂30 mg d1~4”辅助化疗4个疗程,后定期复查病情稳定,2016年6月中旬门诊复查癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)586.49 ng/mL(表1),进一步查正电子发射断层显像-X线计算机体层成像仪(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT):全身骨骼多处,纵隔及右肺门淋巴结,右侧胸膜局部,均伴葡萄糖代谢增高,考虑肺癌转移。诊断:右肺腺癌(pT<sub>2a</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> IIIA)术后,纵隔及右肺门淋巴结转移、胸膜转移、多发骨转移,EGFR突变型。

### 1.1 一线治疗

2016年6月至2017年9月,采用埃克替尼125 mg每日3次治疗,治疗时程:15个月,治疗2个月(2016年8月)复查CEA下降至109.23 ng/mL,CT示(图1):右侧胸腔积液吸收,肺门及纵膈淋巴、骨转移病灶稳定。疗效评价:稳定。2017年4月起患者CEA水平逐渐升高(表1),但影像学检查病情稳定(图1),同年4月及6月两次查外周血EGFR T790M均阴性,继续埃克替尼原剂量治疗。同年9月复查CT(图1C):出现胸腔积液;MRI(图2)提示颅内多发转移,病情进展,再次复查外周血EGFR T790M,同时埃克替尼加量至125 mg每日4次治疗。

表1埃克替尼治疗期间CEA变化

Table 1 Changes of CEA during icotinib targeted therapy

时间	2016年				2017年								
	6月	8月	10月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	586.49	109.23	32.26	24.33	29.72	40.15	52.16	85.55	100.62	119.33	136.65	190.48	190.86



图1 埃克替尼治疗期间胸部CT变化

Figure 1 Changes of chest CT during icotinib targeted therapy

(A)治疗前(2016年6月); (B)8个月后(2017年3月); (C)15个月后(2017年9月)。

(A) Before therapy (Jun. 2016); (B) After 8 months (Mar. 2017); (C) After 15 months (Sep. 2017).

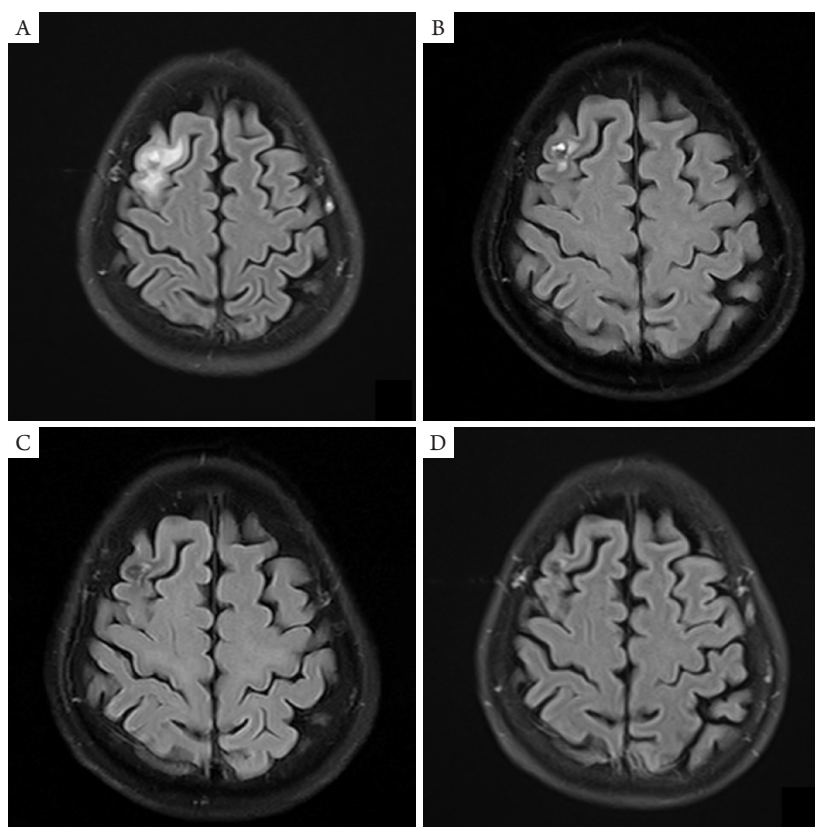


图2 奥希替尼治疗期间头颅MRI变化

Figure 2 Changes of brain MRI during osimertinib targeted therapy

(A)治疗前(2017年10月); (B)1个月后(2017年11月); (C)10个月后(2018年8月); (D)14个月后(2018年12月)。

(A) Before therapy (Oct. 2017); (B) After 1 months (Nov. 2017); (C) After 10 months (Aug. 2018); (D) After 14 months (Dec. 2018).

## 1.2 二线及以上治疗

2017年10月复查CT(图3)示胸腔积液较前增多, CEA 237.22 ng/mL, EGFR T790M检测提示突变, 遂改奥希替尼80 mg/d治疗, 治疗1个月(2017年11月)CEA下降至154.54 ng/mL, 额叶转移灶水肿明显消退(图2B), 肿块缩小; 疗效评价: 部

分缓解。患者无脑转移相关症状, 考虑奥希替尼治疗后额叶病灶退缩明显, 故暂缓颅内放疗。之后每2个月随访CT, 头颅MRI每3~6个月复查, 颅内病灶及骨转移稳定, 2018年9月复查CT(图3)示: 右侧胸腔积液开始增多。当时患者胸闷症状不明显, 故未立即行胸腔穿刺抽液。2018年11月行胸腔穿刺,

胸水找到癌细胞, 进一步行胸水二代测序(2018年12月3日): EGFR exon19缺失突变, 错配修复(mismatch repair, MMR)检测结果为pMMR; 肿瘤突变负荷检测结果为2mut/Mb, T790M, BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, BRCA1, BRCA2, KIT,

PDGFR野生型, ALK, ROS1, MET, RET阴性。2018年12月CT(图3)提示胸腔积液增多, 纵膈淋巴结增大, 遂于12月14日开始安罗替尼联合奥希替尼治疗, 治疗约10 d, 患者因呼吸衰竭于2018年12月30日死亡。

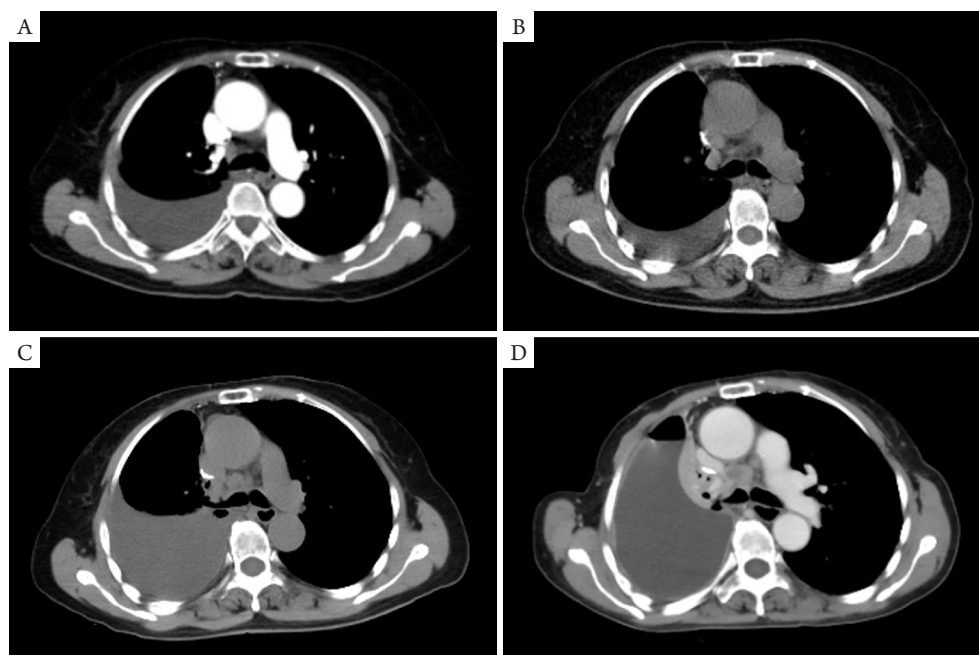


图3 奥希替尼治疗期间胸部CT变化

Figure 3 Changes of chest CT during osimertinib targeted therapy

(A)治疗前(2017年10月); (B)5个月后(2018年3月); (C)11个月后(2018年9月); (D)14个月后(2018年12月)。

(A) Before therapy (Oct. 2017); (B) After 5 months (Mar. 2018); (C) After 11 months (Sep. 2018); (D) After 14 months (Dec. 2018).

## 2 讨论

过去, 晚期NSCLC的治疗以含铂双药的化疗为主, 患者的总生存期(overall survival, OS)仅为8~10个月。随着靶向治疗、免疫治疗等多种治疗手段的更新, 患者的OS可以提高到2年以上<sup>[3]</sup>。多项随机对照研究<sup>[4-7]</sup>显示: 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼对比化疗均可显著改善患者的无进展生存期(progress-free survival, PFS)从3~5个月提高到8~10个月, 且3级以上不良反应显著低于化疗, 奠定了第一代、第二段TKI在EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者的一线治疗的地位。本例患者因术后辅助化疗阶段化疗不良反应较重, 对再次化疗存在抗拒心理, 考虑患者手术标本检测EGFR 19外显子突变, 符合EGFR-TKI治疗标准, 并结合当时药物可及性与患者经济状况, 最终选择埃克替尼治疗。但患者在接受埃克

替尼治疗约15个月, 影像学检查提示病情进展。在随访过程中, 我们发现患者在埃克替尼治疗第10个月(2017年4月)时血清CEA水平开始大幅升高, 但影像学检查未见明确肿瘤进展, 而既往报道显示多数患者一线EGFR-TKI治疗10~12个月后出现疾病进展, 即出现获得性耐药<sup>[8]</sup>, 其中最常见类型是T790M突变, 占到总人群的50%左右<sup>[9]</sup>。随即我们对患者进行了外周血EGFR-T790M检测, 为阴性结果。对患者保持2~3个月的随访频率, 在2017年6月再次复查外周血EGFR-T790M, 结果仍阴性, 影像稳定, 且CEA水平较前持续升高。2017年9月影像学检查提示右侧胸腔积液及多发颅内转移, 再次行外周血EGFR-T790M检测, 考虑患者当时无脑转移相关临床症状, 予埃克替尼加量至500 mg/d治疗。至2017年10月影像学提示胸腔积液增多, 颅内转移稳定, 埃克替尼加量无效, 第3次T790M检测结果提示突变, 故立即改奥



希替尼治疗。Zhou等<sup>[10]</sup>研究结果显示; 埃克替尼375~500 mg剂量组单药即对颅内有效, 剂量偏小可能是导致本例埃克替尼加量无效的原因。Yang等<sup>[11]</sup>的研究结果支持TKI作为EGFR突变阳性NSCLC伴 $\geq 3$ 个脑转移患者治疗的基本策略, 而FLAURA研究的脑转移亚组中, 奥希替尼组也显示出更优的PFS(中位15.2个月vs 3.4个月, HR 0.47, 95%CI: 0.30~0.74,  $P < 0.001$ )。2017年ESMO Asia大会上报道的FLAURA研究<sup>[12]</sup>CNS BICR亚组分析结果显示: 奥希替尼组显著延长中枢神经系统转移PFS(中位未达到vs 13.9个月, HR 0.48, 95%CI: 0.26~0.86,  $P = 0.014$ )。本例患者在奥希替尼治疗1月后额叶病灶明显退缩, 未行放疗, 至2018年12月(图2D)疾病再次进展时颅内转移病灶仍控制良好。可见对于脑转移患者, 奥希替尼具有优势。

与一代或二代EGFR-TKI相似, 对于T790M突变的晚期NSCLC, 奥希替尼最终也会产生耐药。当前研究<sup>[13]</sup>发现其耐药机制主要有: 1)EGFR下游信号通路上发生基因突变, 例如C797S; 2)EGFR扩增, 当前临床发现比例有升高趋势; 3)二线使用奥希替尼治疗后患者的T790M突变消失, 约占40%; 4)出现旁路激活, 如c-MET和HER-2扩增、PIK3CA突变、BRAF突变、RAS-MAPK活化等; 5)组织学类型的改变, 例如小细胞肺癌转化、上皮细胞-间充质转化等。目前针对BRAF, HER-2, MET等多个靶向都有相应研究在进行。

本例患者在胸腔局部进展后, 胸水二代测序结果显示EGFR exon19缺失突变仍存在, 而T790M突变消失, 符合目前文献报道, 但后续治疗应当如何选择? 研究<sup>[14]</sup>发现: 抗血管生成治疗具有“血管正常化”, 增加肿瘤血流量, 提高药物在肿瘤组织浓度的作用, 因此抗血管生成药物与靶向治疗联合, 也成为新的研究方向。JO25567研究<sup>[15]</sup>和NEJ026研究<sup>[16]</sup>证实: 针对携带EGFR突变的NSCLC患者, 贝伐单抗联合厄洛替尼, 与厄洛替尼单药相比, 能够显著提高患者的PFS。此外, 已有报道<sup>[17-18]</sup>称: 贝伐单抗可以与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)特异性结合, 阻止其与受体作用, 发挥拮抗作用, 从而达到控制胸腔积液的目的。由于贝伐单抗胸腔内注射治疗恶性胸腔积液尚处于探索阶段, 对给药剂量、给药间隔等尚无统一的标准, 并且随访时间短, 能否带来生存获益尚未可知。安罗替尼属于新型多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 与VEGF受体竞争性结合, 抑制新生血管形成, 从而

达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[19]</sup>。考虑口服其给药的便捷性, 后期给予患者奥希替尼联合安罗替尼治疗, 但因患者突发呼吸衰竭死亡, 未能见到联合治疗的疗效。

在肿瘤精准治疗时代, 后线的治疗有赖于再次活检来提供肿瘤组织学的生物学信息。液体活检, 即通过采集患者的血液进行检测, 与之相关的有循环肿瘤细胞检测、循环游离DNA检测等。Oxnard等<sup>[20]</sup>研究显示: 液体活检与组织活检有较好的一致性, 外周血T790M的检测可以使部分患者避免二次活检的痛苦, 但血浆T790M检测存在30%的假阴性率, 这部分患者仍需进行肿瘤活检。因而目前的观点是液体活检作为重要的补充手段, 与组织活检相辅相成。然而临床中, 考虑到安全性、患者依从性等问题, 无法进行多次重复组织活检。我们在5个月间对患者进行了3次外周血T790M检测, 最终在第3次检测时发现了T790M突变, 与影像进展同步。液体活检作为一种新的检测方法, 目前正处于不断探索中。本例患者在影像学进展前, 已经出现血液CEA水平的升高, 那么对血浆T790M动态监测是否能帮助我们提前预测耐药情况, 并更早进行干预? Zheng等<sup>[21]</sup>研究发现: 在耐药机制为T790M的患者中, 约45.7%(16/35)可在影像进展前通过ctDNA检出T790M。对于这些患者( $n = 16$ ), 提前检出T790M的中位时间为进展前2.2个月(0.8~6.8个月), 证明动态监测接受TKI治疗的NSCLC患者血浆样本中EGFR突变状态是可行性。而APPLE研究<sup>[22]</sup>设计了奥希替尼治疗血浆T790M阳性的EGFR突变型NSCLC患者以及影像进展的亚组, 其结果可以回答“分子进展时更换奥希替尼治疗能否获得更多获益”这一问题。但是样本量是否能做出差异有待最终结果的公布。

本例患者在接受一线埃克替尼、二线奥希替尼治疗, OS约30个月。较之以往传统的放化疗相比, 患者得到了生存时间的延长以及生活质量的改善。但奥希替尼耐药后, 未能找到有效治疗手段控制疾病进展。EGFR突变肺腺癌患者在接受EGFR-TKI治疗后, 随着药物的选择压力, 肿瘤亚克隆会不断演变, 基因靶点可能出现变化<sup>[23]</sup>, 随着治疗线数的增加, 后期耐药机制更加复杂, 相信随着技术的不断发展, 对EGFR-TKI耐药机制的认识能更加深入, 个体治疗更加精准, 患者的获益也将更大。

## 参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
3. Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 849-861.
4. 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.
5. 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.
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. Shi Y, Wang L, Han B, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy in lung adenocarcinoma patients with EGFR mutation (CONVINCE)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 9041.
8. Engelman JA, Janne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 2895-2899.
9. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21): 6494-6501.
10. Zhou L, He J, Xiong W, et al. Impact of whole brain radiation therapy on CSF penetration ability of Icotinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results of phase I dose-escalation study[J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 93-100.
11. Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 707-716.
12. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 10): mdx729.007.
13. 袁媛, 谷伟. 第三代EGFR-TKI奥希替尼的耐药机制探讨及处理策略[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(18): 1414-1418.
14. YUAN Yuan, GU Wei. Review on the resistance mechanisms of the third-generation EGFR-TKI Osimertinib and the therapeutic strategies[J]. *International Journal of Respiration*, 2018, 38(18): 1414-1418.
15. Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(2): 402-407.
16. 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.
17. Maemondo M, Fukuhara T, Sugawara S, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 27(Suppl 6): 9006.
18. Jiang L, Li P, Gong Z, et al. Effective treatment for malignant pleural effusion and ascites with combined therapy of bevacizumab and cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1313-1318.
19. Chen D, Song X, Zhang Y, et al. Optimizing intrapleural bevacizumab dosing in non-small-cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion: less is more[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2131-2138.
20. Sun W, Wang Z, Chen R, et al. Influences of anlotinib on cytochrome P450 enzymes in rats using a cocktail method[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3619723.
21. 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.
22. Zheng D, Ye X, Zhang MZ, et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20913.
23. Remon J, Menis J, Hasan B, et al. The APPLE Trial: feasibility and activity of AZD9291 (Osimertinib) treatment on positive pLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC patients. EORTC 1613[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(5): 583-588.
24. Peled N, Roisman L C, Miron B, et al. Subclonal therapy by two EGFR TKIs guided by sequential plasma cell-free DNA in EGFR-mutated lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): e81-e84.

本文引用: 顾海迪, 王晨洁, 杨军, 王莹, 谭洁. EGFR敏感突变晚期肺腺癌1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12): 2880-2885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.040

Cite this article as: GU Haidi, WANG Chenjie, YANG Jun, WANG Ying, TAN Jie. Advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2880-2885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.040