

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.043>

## 肺腺癌靶向治疗后 T790M 突变 1 例

安晓彩, 杨春霞, 张龙, 许爱国

(郑州大学第一附属医院呼吸与重症科三科, 郑州 450000)

**[摘要]** 分子靶向药物治疗是晚期非小细胞肺癌的有效治疗手段。以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)作为靶点的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI), 对EGFR基因突变的肺腺癌患者治疗效果显著。然而长期使用EGFR-TKI类药物, 患者极可能出现耐药性, 因此反复进行基因检测, 并结合患者病情现状调整治疗方案, 有利于控制该病的进展。本文报道1例肺腺癌晚期患者在服用第一代EGFR-TKI类药物并结合其他治疗手段治疗20个月后, 再次行基因检测示EGFR基因第20外显子发生错义突变(也称作T790M突变)及突变后的诊疗过程, 并对其治疗进行简要分析及探讨。

**[关键词]** 肺腺癌; 靶向治疗; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; T790M突变; 耐药

## T790M mutation following targeted treatment in lung adenocarcinoma: A case report

AN Xiaocai, YANG Chunxia, ZHANG Long, XU Aiguo

(Third Department of Respiratory &amp; Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract** Molecular targeted therapy is efficacious for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), regarding EGFR as a target, have great therapeutic effect for lung adenocarcinoma with the *EGFR* genetic mutation. However, patients treated with EGFR-TKI medicine for a long time, may develop drug resistance, and it may make the disease serious. So it is helpful to control the progress of the disease for adjust the treatment plan exactly, based on the repeated genetic testing and the present situation of patients. This paper reported that a patient with advanced lung adenocarcinoma took the first generation of EGFR-TKI drugs and was received other treatments for 20 months, then did a genetic testing again which showed the exon 20th mutation in *EGFR* (known as T790M mutation), and briefly analyzed and discussed the treatments.

**Keywords** lung adenocarcinoma; targeted treatment; EGFR-TKI; T790M mutation; drug resistance

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-14

通信作者 (Corresponding author): 许爱国, Email: aiguoXu@hotmail.com

肺癌是我国及世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 其中非小细胞肺癌约占肺癌的85%, 且多数确诊时已发展至中晚期<sup>[2]</sup>。近年对于非小细胞肺癌的分子靶向治疗迅速发展, 成为手术、放化疗及免疫治疗之外的重要治疗手段之一, 给患者带来新的希望和选择。

## 1 临床资料

患者, 男, 39岁, 2017年4月9日无明显诱因出现咳嗽、胸闷症状, 当地诊所按“肺部感染”给予药物治疗(具体药物不详), 症状无明显好转, 后出院未继续药物治疗。在家期间咳嗽、胸闷症状逐渐加重, 并出现间断胸痛。2017年6月15日于当地医院就诊, 肺部平扫CT示: 右肺上叶后段软组织肿胀伴双肺内多发结节。为进一步诊疗, 2017年6月17日于郑州大学第一附属医院住院治疗。

### 1.1 实验室及影像学检查

肿瘤标志物: 癌胚抗原15.261 ng/mL, 糖类抗原CA125 56.754 U/mL, 糖类抗原15-3 80.188 U/mL, 非小细胞肺癌抗原8.93 ng/mL。血常规: 白细胞 $10.70 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞百分比14.2%。降钙素原、血沉、IL-6、尿粪常规、肝肾功能无明显异常。胸部CT示(图1, 图2): 1)右肺上叶占位(占位影最大截面约为 $58.39 \text{ mm} \times 47.21 \text{ mm}$ ), 双肺内多发结节; 2)纵隔内及两肺门淋巴结增大。纤维支气管镜检查所见: 左上叶支气管开口处可见黏膜结节隆起(图3), 右上叶支气管可见新生物阻塞管腔, 余无明显异常。



图1 胸部CT肺窗示右肺上叶占位, 双肺内多发结节(2017年6月18日)

Figure 1 The lung window of chest CT shows the occupying lesions in the superior lobe of right lung, and multiple nodules inside the lungs (June 18, 2017)

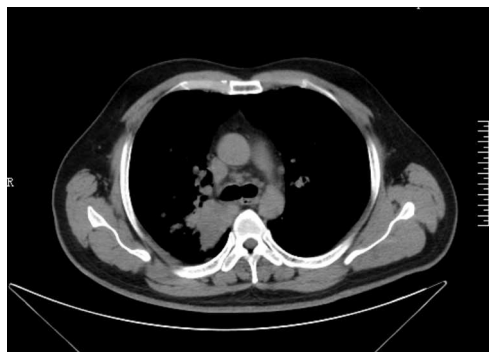


图2 胸部CT骨窗示右肺上叶占位影, 最大截面约为 $58.39 \text{ mm} \times 47.21 \text{ mm}$ (2017年6月18日)

Figure 2 Bone window of chest CT shows the occupying shadow in the superior lobe of right lung, and the maximum cross section of this occupying shadow is about  $58.39 \text{ mm} \times 47.21 \text{ mm}$  (June 18, 2017)

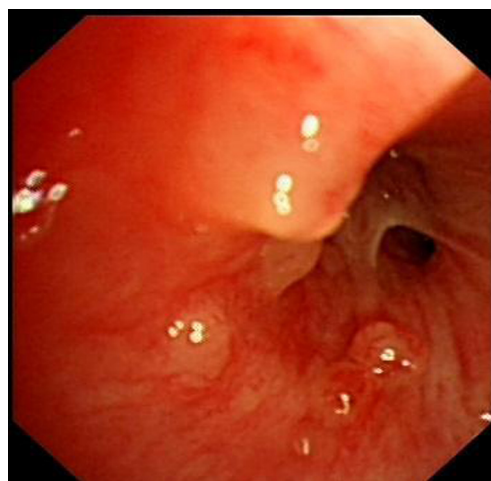


图3 纤维支气管镜示右肺上叶支气管黏膜肥厚结节隆起

Figure 3 Pulmonary fiberoptic bronchoscopy shows hypertrophic and uplifted nodules in the bronchial mucosa of the right upper lobe

于肺左上叶及右上叶行超声内镜引导下经支气管针吸活检术(endo-bronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)及经纤维支气管镜刷检。刷检物的组织学检查示: 右肺上叶刷片(图4)可见少量纤毛柱状上皮细胞, 另见个别核浆比大的细胞, 病理提示发现核异质细胞, 肿瘤不排除。EBUS-TBNA标本病理(图5)示: 腺癌; 免疫组织化学结果示: (左肺上叶EBUS-TBNA)P40(-), CK5/6(-), TTF-1(+), Napsin A(+), CK8/18(+), Syn(-), CD56(-), AE1/AE3(+), Ki-67(50%+); (右肺上叶EBUS-

TBNA)TIF-1(+), P40(-)。EBUS-TBNA标本的ALK增强免疫组织化学检测结果阴性。进行肺癌组织高通量测序(又名下一代测序; next generation sequencing, NGS), 测序内容包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), ALK, ROS1, MET, HER2, BRAF, KRAS, 结果显示: EGFR基因第19外显子p.746\_750del非移码缺失突变, 丰度32.7%; PIK3CA基因第9外显子p.E545K错义突变, 丰度35.1%; 其他上述基因未检测到变异。完善相关检查, 脑部MRI平扫与增强示双侧额顶颞叶、左侧小脑半球、小脑蚓部多发病变, 考虑转移瘤。全身骨扫描示右侧股骨近端及左侧股骨小转子骨代谢异常活跃。腹部CT无明显异常。结合患者病情及上述检查结果考虑为肺腺癌并发多发脑转移、骨转移。

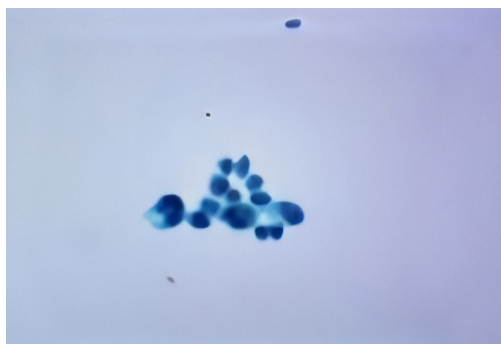


图4 右肺上叶支气管刷片可见个别核浆比大的细胞(HE,  $\times 400$ )

Figure 4 The brushed cells from the bronchography of the right upper lung show individual cells with large nuclear-plasma ratio (HE,  $\times 400$ )

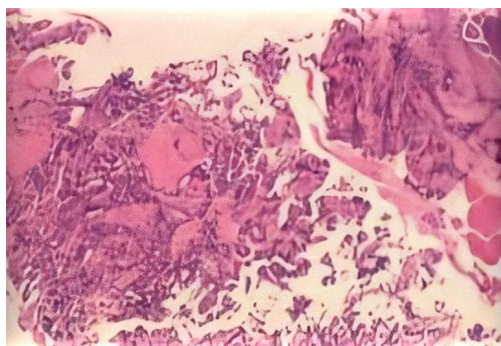


图5 EBUS-TBNA标本可见浸润性生长的肿瘤细胞, 部分区域有坏死(HE,  $\times 100$ )

Figure 5 EBUS-TBNA specimens show that the tumor cells are infiltrating under the bronchial mucosa, and necrosis can be seen in focal areas (HE,  $\times 100$ )

## 1.2 诊断

诊断结果: 肺腺癌并发多发脑转移、骨转移。体力状况(performance status, PS)评分: 1分(症状轻, 生活自在, 能从事轻体力活动)。TNM分期: T3N3M1C<sup>[3]</sup>。临床分期: IVB期<sup>[3]</sup>。病理分型: 腺癌。基因突变: EGFR基因突变阳性。

## 1.3 治疗及效果

患者于2017年6月开始口服靶向药物吉非替尼, 并于2017年6月至2017年11月给予“顺铂+培美曲塞”方案化疗7次, 每次化疗间隔约2周。且定期复查胸部CT(图6)及脑部磁共振可见, 随化疗次数的增多, 病灶不断减小。第7次化疗后复查胸部CT示: 右上肺占位影缩小, 最大截面约为25 mm $\times$ 13 mm。但脑部MRI结果示: 右侧海马区及左侧额叶病灶较2017年10月(病变较大者位于左侧枕叶, 长径约7 mm)稍增大, 此时病变较大者位于左侧额叶, 长径约12 mm。遂给予脑部放射治疗1个周期, 后复查脑部MRI可见病灶明显缩小(左侧额叶病变长径约7.6 mm)。然后继续原方案再化疗1次。此次化疗期间, 患者出现明显食欲不振、呕吐, 遂改变化疗方案, 给予“奈达铂+培美曲塞”继续治疗3次。化疗于2018年4月底结束后, 复查胸部CT示病灶无明显增大, 脑部MRI示左侧额叶病变区稍缩小, 全身骨显像示左侧股骨小转子聚浓灶消失, 右侧未见变化。治疗期间, 患者医嘱依从性良好。



图6 化疗2次后的胸部CT: 右肺上叶占位影最大截面约33.91 mm $\times$ 18.20 mm(2017年8月)

Figure 6 The chest CT after 2 times of chemotherapy shows the maximum cross section of the occupying shadow is about 33.91 mm $\times$ 18.20 mm in the superior lobe of right lung (August 2017)

因持续口服靶向药物治疗1年, 于2018年7月再次行肺活检及肺癌组织NGS测序(包括EGFR, ALK, ROS1, MET, HER2, BRAF, KRAS)<sup>[4]</sup>示:



EGFR基因第19外显子缺失突变, 其他基因未检测到变异。复查胸部CT示病灶无明显变化, 脑部MRI示: 双侧额叶病变处强化较2018年5月显著, 且右侧额叶又出现新的病灶。与患者及家属沟通后继续服用吉非替尼, 并于2018年10月至2019年1月期间给予抗血管生成药物“贝伐珠单抗”治疗4个周期, 每周期间隔1个月。

2019年2月复查胸部CT(图7)示: 病灶较之前增大, 脑部MRI示病灶无明显变化。此时患者已持续口服吉非替尼靶向治疗20个月, 再次行肺活检及肺癌组织NGS测序示: EGFR基因第19外显子缺失突变, EGFR基因第20外显子T790M错义突变。遂更换靶向药物, 改为口服奥希替尼靶向治疗, 并给予肺部粒子植入术。治疗1个月后复查胸部CT(图8)示病变明显缩小, 脑部MRI示病变缩小。之后, 单纯口服奥希替尼药物治疗至今, 期间复查胸部CT病灶未见明显增大, 患者无明显不适, 生命体征平稳。

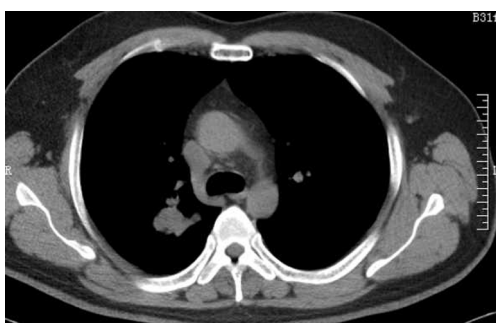


图7 胸部CT示右肺上叶占位较之前增大(2019年2月)  
Figure 7 The chest CT shows the occupying shadow is bigger than ever before (February 2019)



图8 胸部CT示右肺上叶占位较2019年2月的胸部CT减小(2019年4月)  
Figure 8 The chest CT shows the occupying shadow is fewer than that in February 2019 (April 2019)

## 2 讨论

肺癌是我国及世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一, 整体的5年生存率只有大约19.8%<sup>[5]</sup>, 严重危害人们的健康。因此, 提高肺癌患者的生存期, 改善其生活质量成为当务之急。针对肺腺癌的分子靶向治疗的出现, 让肺癌的治疗趋于个体化、精准化。

在靶向治疗中, 临床最常见的是以EGFR作为靶点的肺腺癌患者的靶向治疗。在亚裔人群中, 约45%的肺腺癌存在EGFR突变<sup>[6]</sup>, EGFR与肿瘤的生长、增殖密切相关, 使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)可有效阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成, 延缓肿瘤的发展, 甚至使肿瘤细胞凋亡<sup>[7]</sup>。因此当EGFR基因检测阳性, 使用EGFR-TKI类药物可显著延长患者的生存期。且EGFR-TKI类药物可以透过血脑屏障进入颅内, 对于肺癌EGFR突变并伴脑转移的治疗有优势<sup>[8]</sup>。

本例肺腺癌患者TNM分期为T3N3M1C, 临床分期为IVB期, 且病灶多处转移, 故排除外科手术, 采用系统性全身治疗与病灶局部治疗相结合的方案, 多学科综合治疗。给予化疗的同时, 因肺癌组织NGS测序中EGFR基因第19外显子缺失突变, 即极可能对第1, 2代EGFR-TKI类药物(如吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼等)敏感, 服用靶向药物吉非替尼进行靶向治疗, 共计口服吉非替尼20个月。后因发现EGFR基因第19外显子缺失突变, EGFR基因第20外显子T790M错义突变, 即EGFR蛋白的第790氨基酸由T变成了M, 病理提示: 可能对第1, 2代EGFR-TKI类药物(如吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼等)耐药, 可能对第3代EGFR-TKI类药物(奥希替尼)敏感<sup>[2]</sup>。再结合复查的胸部CT示病灶较之前增大, 故在给予肺部粒子植入治疗的同时, 更换靶向药物, 改为口服奥希替尼药物治疗至今。整个治疗期间, 根据病情进展选择合适的时机, 进行脑部放射性治疗<sup>[9]</sup>、抗血管生成治疗与肺部粒子植入治疗。

EGFR突变的非小细胞肺癌患者具有更高的脑转移风险, EGFR-TKI类药物与脑转移瘤放疗联合可起到放射增敏作用, 同时放疗破坏血脑屏障帮助这些抑制剂渗透<sup>[10]</sup>。放射性<sup>125</sup>I粒子植入联合化疗可显著提高III期肺癌患者的无进展生存期和局

部控制率<sup>[11-12]</sup>。放射性粒子植入联合分子靶向治疗晚期基因突变阳性的非小细胞肺癌患者疗效优于单药<sup>[13]</sup>。本文病例采用化疗、分子靶向治疗、脑转移瘤放疗及放射性粒子植入及共同联合,有效控制了患者病情的进一步发展。出于抑制肿瘤新生血管形成的考虑,给予过4个周期抗血管生成药物治疗,但因患者病情复杂,无法客观评价抗血管生成药物的治疗作用。

研究<sup>[2]</sup>表明:在长时间服用第1,2代EGFR-TKI类靶向药物治疗的情况下,常在服药9~10个月时,EGFR的基因靶点可能出现变化,如最常见的出现耐药基因T790M突变,可能使患者产生耐药性,影响靶向药物治疗效果,使患者病情继续向下发展。EGFR基因出现耐药突变,再结合病灶变化情况:若病灶增大并/或转移,需要及时调整靶向药物,如给予第3代EGFR-TKI类药物,即奥希替尼继续靶向治疗。目前,奥希替尼是唯一获FDA批准的第三代EGFR-TKI类药物,可针对第1,2代EGFR-TKI类药物耐药后T790M突变的非小细胞肺癌,继续靶向治疗。且奥希替尼与第1,2代EGFR-TKI类靶向药物相比,有更好的颅内分布性,对于肺腺癌伴脑转移的患者优势明显<sup>[14]</sup>。本例肺腺癌患者因长期服用第一代EGFR-TKI类靶向药物治疗,为防止耐药的发生,分别于服药1年和20个月时,再次取活检并基因检测,及时发现了耐药性的出现。

因此,对于长期服用EGFR-TKI类靶向药物的患者,多次进行病灶穿刺活检并进行NGS测序是有必要的。它可以准确掌握基因变化情况,及早发现患者是否耐药,根据基因检测结果并结合患者病情变化指导用药,及时调整治疗方案,选择合适的靶向药物,做到个体化、精准化靶向治疗,有效提高患者生存期及生存质量。

目前在临床工作中,对于EGFR基因突变的肺腺癌患者,1,2,3代EGFR-TKI类靶向药物的运用顺序有所不同<sup>[15]</sup>。大体上分为3种治疗方案:1)服用第一代EGFR-TKI类药物治疗病情进展后,检测出T790M阳性,给予第三代EGFR-TKI类药物治疗;2)服用第二代EGFR-TKI类药物治疗进展后,检测出T790M阳性,给予第三代治疗;3)服用第三代EGFR-TKI类药物治疗进展后,对症处理。本例患者依据病情及经济因素选用治疗方案1。现今暂无充分证据分辨这三种治疗方案的优劣,且EGFR-TKI类靶向药物在单药应用时,哪种是最佳一线用药,一直也饱受争论,仍有待进一步研究探索。

## 参考文献

1. 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 5-13.  
CHEN Wanqing, LI He, SUN Kexin, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2014[J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(1): 5-13.
2. 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 177-183.  
Lung Cancer Group of Chinese Thoracic Society, Chinese Alliance Against Lung Cancer. Experts' consensus on molecular targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer (2013)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2014, 37(3): 177-183.
3. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: external validation of the revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): 1109-1121.
4. 郭婷,王磊,李小飞. 非小细胞肺癌EGFR突变检测技术的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1936-1942.  
GUO Ting, WANG Lei, LI Xiaofei. Research progress in the detection technology of EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1936-1942.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
6. Buttitta F, Felicioni L, Del Gramastro M, et al. Effective assessment of EGFR mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(3): 691-698.
7. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer[J]. EMBO J, 2000, 19(13): 3159-3167.
8. 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.
9. 孙卫强. 全脑放疗联合靶向治疗在肺腺癌脑转移治疗中的应用分析[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(29): 86-88.  
SUN Weiqiang. Application of Whole brain radiotherapy combined with targeted therapy in the treatment of brain metastases from lung adenocarcinoma[J]. China Continuing Medical Education, 2018,

- 10(29): 86-88.
10. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(12): 781-796.
  11. 潘立群, 钱江, 李凤棉, 等. 125I粒子联合化疗用于非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(5): 832-834.  
PAN Liqun, QIAN Jiang, LI Fengmian, et al. Efficacy of 125I particle implantation combined with chemotherapy on non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2015, 20(5): 832-834.
  12. 曹德东, 尹竺晟, 戈伟. 125I粒子植入放射治疗联合含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(2): 97-101.  
CAO Dedong, YIN Zhucheng, GE Wei. Meta-analysis of effectiveness and safety of 125I seed implantation combined with platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. China Medical Herald, 2017, 14(2): 97-101.
  13. 张友文, 王丽君, 曹艺巍, 等. 放射性125I粒子植入治疗非小细胞肺癌的现状与进展[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(7): 666-669.  
ZHANG Youwen, WANG Lijun, CAO Yiwei, et al. The current situation and progress of radioactive 125I seed implantation in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2019, 42(7): 666-669.
  14. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(26): 2702-2709.
  15. 陈婧华, 钟文昭, 吴一龙. 2017年非小细胞肺癌靶向治疗进展[J]. 循证医学, 2018, 18(1): 3-5.  
CHEN Jinghua, ZHONG Wenzhao, WU Yilong. Advances of targeted treatment for non-small cell lung cancer in 2017[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(1): 3-5.

本文引用: 安晓彩, 杨春霞, 张龙, 许爱国. 肺腺癌靶向治疗后 T790M突变1例[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2896-2901. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.043

**Cite this article as:** AN Xiaocai, YANG Chunxia, ZHANG Long, XU Aiguo. T790M mutation following targeted treatment in lung adenocarcinoma: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(12): 2896-2901. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.043