

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.040>

奥希替尼治疗 T790M 突变的晚期肺腺癌 1 例并文献复习

吴锋杰, 顾阳阳, 姚扬伟

(嘉兴市第二医院呼吸与危重症医学科, 浙江 嘉兴 314000)

[摘要] 在肺癌的驱动基因中, 表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)是其最常见的驱动基因之一。在EGFR突变阳性的患者中, 一线使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)(例如吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼等)口服治疗, 已经体现出良好的疗效。但大多数患者在服用初始一线的TKIs治疗后出现T790M突变, 引起耐药, 导致疾病进展。嘉兴市第二医院呼吸与危重症医学科收治的1例EGFR突变阳性患者, 在使用吉非替尼片口服治疗1年后, 出现疾病进展。行基因检测后提示T790M突变阳性, 改奥希替尼口服。目前患者疗效评价为部分缓解。奥希替尼对于出现T790M突变患者的治疗, 有着稳定的疗效。早期及时将临床、病理和分子诊断学技术联合起来对患者治疗进行全程管理, 可以为晚期非小细胞肺癌患者的治疗提供强有力的保障。

[关键词] 非小细胞肺癌; 表皮生长因子突变; T790M阳性; 奥希替尼

Advanced lung adenocarcinoma patient with T790M mutation treated by osimertinib: A case report and literature review

WU Fengjie, GU Yangyang, YAO Yangwei

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing Zhejiang 314000, China)

Abstract Epidermal growth factor receptor (EGFR) is one of the most common driving genes of lung cancer. Oral therapy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) (gefitinib, icotinib, afatinib, etc.) has shown good efficacy in first-line patients with positive EGFR mutations. However, most patients will develop T790M mutation after taking the initial first-line TKIs treatment, leading to drug resistance and disease progression. One patient with positive EGFR mutation in our department developed disease progression after 1 year of oral treatment with gefitinib tablets. After gene testing, T790M mutation was found to be positive, and oral osimertinib was modified. At present, the efficacy evaluation of the patient is partial remission. Osimertinib has a stable effect in the treatment of patients with T790M mutation. Early and timely combination of clinical, pathological and molecular diagnostic techniques for the entire management of patient treatment can provide a strong guarantee for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer.

Keywords non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor mutation; T790M positive; osimertinib

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-16

通信作者 (Corresponding author): 顾阳阳, Email: guyywaitforu@163.com

基金项目 (Foundation item): 嘉兴市科技计划 (2017AY33029)。This work was supported by the Science and Technology Plan of Jiaxing, China (2017AY33029).

非小细胞肺癌占肺癌总发病率的80%，且有逐年上升的趋势^[1]。目前针对非小细胞肺癌靶向治疗的研究已经较为成熟。40%~80%的非小细胞肺癌患者的组织中都存在表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)的过表达。选择以EGFR突变阳性作为靶点治疗非小细胞肺癌患者，目前在临床上取得了较为理想的效果。但是在一线靶向治疗后，有很多患者出现了耐药导致疾病的进展。目前已知的耐药机制中，T790M获得性耐药约占2/3^[2]。奥希替尼属于第3代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)，是一种口服、不可逆、选择性EGFR抑制剂，对EGFR T790M耐药突变和敏感突变均有显著的亲和性，目前已批准上市，并在临床应用中取得了良好的疗效。现将嘉兴市第二医院收治的1例T790M突变阳性的晚期肺腺癌病例报告如下。

1 临床资料

患者，男，70岁，无明显诱因下出现右髌关节疼痛1个月，于嘉兴市第二医院治疗。体格检查：右髌部肿胀轻，腹股沟部压痛轻，右髌关节伸屈外展略受限。髌关节CT示：右侧髌臼局部骨质破坏，建议进一步检查。期间查肿瘤标志物均阴性。后查胸部CT提示：左肺下叶结节，建议穿刺活检；双肺多发小结节。予以肺穿刺活检，穿刺病理学检查提示肺腺癌。患者行基因检测提示EGFR21位点突变，故予以选择吉非替尼片(易瑞沙)250 mg口服，1次/d。患者长期于嘉兴市第二医院门诊随访。多次行肺部CT提示病灶稳定。口服吉非替尼片1年后复查CT提示：肺部病灶较前相仿，肝脏转移灶较前增大。同时予以复查血癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)39.08 ng/mL，考虑患者吉非替尼耐药。再次行肿瘤基因检测，提示T790M突变阳性。故选择奥希替尼80 mg口服，1次/d。口服4个月后复查胸部及腹部CT，提示肿块较前明显缩小，血CEA降至正常水平。疗效评价为部分缓解(partial response, PR)，肝肾功能指标正常，肺CT未见水肿及纤维化征象。

2 讨论

肺癌是对人民健康造成严重危害的恶性肿瘤之一。在肺癌的驱动基因中，EGFR是其最常见的

驱动基因之一^[3]。在欧美人群中，EGFR基因突变率在非小细胞肺癌中占10%^[4]，但是在亚裔人群却上升为30%~50%^[5]，尤其是在不吸烟的亚裔女性肺腺癌患者中，EGFR突变率高达60%^[6]。目前已有临床试验研究^[7]证实：在EGFR突变阳性的患者中，一线使用EGFR-TKIs(吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼等)口服治疗，与传统的含铂双药化疗(培美曲塞加顺铂)对比，其客观缓解率及无进展生存期都有了显著提高。但是大多数患者在服用初始一线的TKIs治疗9~11个月时出现耐药，成为制约患者治疗效果的重要因素。目前已知的耐药原因中，2/3都是由于20号外显子的790位点发生了突变，故又称T790M突变^[8]。基于此，三代的TKIs奥希替尼应运而生。一项临床研究^[9]结果表明：与含铂双药化疗相比，在经过一线EGFR-TKIs治疗后进展的T790M阳性的晚期肺腺癌患者中，奥希替尼具有显著的疗效，其客观缓解率(objective response rate, ORR)达到71%。本例肺腺癌晚期患者在采用一代EGFR-TKIs治疗失败后，改用奥希替尼治疗，获得了良好的疗效，为奥希替尼的临床运用提供了依据。

目前在肺癌的治疗中，EGFR是研究最成熟的靶点。在EGFR突变阳性的患者中，早期及时一线使用EGFR-TKIs治疗，有效率为55.0%~82.9%，无进展生存期可为9.2~11.3个月^[10]。各代EGFR-TKIs在临床的广泛使用，使得敏感突变的患者的生存期从不足1年延长到了3年^[11]。包括中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南在内的各大指南均推荐对于肺腺癌患者进行常规EGFR突变检测，若为阳性患者，则应一线选择EGFR-TKIs治疗。本例患者肺穿刺病理诊断为肺腺癌，基因学检测结果提示第19外显子突变阳性，立即予以选择一代TKIs吉非替尼片250 mg口服初始及维持治疗。在服用期间，患者表现出良好的耐受性及依从性，同时多次随访也提示患者肺部病灶较前明显缩小，无进展生存期为10个月，后患者出现获得性耐药，表现为肝脏转移瘤增大。

腺癌患者转移出现早、部位多，存在EGFR19突变位点的患者更易出现远处多发转移灶^[12]。有报道^[13]指出：突变位点可以增强核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和AP-1转录因子的活性，从而增强某些致癌基因的表达，促进基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)的活性，促进肿瘤的发生发展和远处转移。本例患者诊断

为肺腺癌时已发现有骨转移及肝脏转移,符合其特点;而后患者出现获得性耐药,鉴于一代TKIs获得性耐药的2/3原因都归因于T790M突变,我们根据指南建议及患者意愿,检测了患者血液标本中循环肿瘤DNA的T790M突变情况,幸运的是患者突变阳性,故立即选用第3代靶向药物奥希替尼80 mg口服治疗。

EGFR获得性耐药的主要机制有T790M突变、MET扩增、PIK3CA突变、KRAS突变,其中T790M突变首次被发现是在2005年^[14],约占2/3。耐药的原因是20号外显子中第790氨基酸位点由苏氨酸(T)突变为甲硫氨酸(G),蛋白结构改变形成空间位阻,改变了EGFR激酶区ATP的亲性和,导致吉非替尼、厄洛替尼等EGFR-TKIs类小分子药物不能有效阻断EGFR活化信号,从而失去对肿瘤细胞杀伤作用^[15]。相比其他突变,T790M突变患者有更好的预后,病程发展的速度更慢^[2]。奥希替尼作为目前唯一批准的3代TKIs,其丙烯酰胺基与EGFR基因催化域ATP结合位点边缘的C797形成共价结合,从而与特定的EGFR突变形式(L858R, 19Del和含有T790M的双突变)进行不可逆结合,从而抑制癌细胞的增殖^[16]。本例患者服用奥希替尼后表现为良好的疗效和耐受性,在服用奥希替尼1年后来院再次复查CT,提示肺部病灶明显缩小,血肿瘤标志物水平明显下降直至正常,且肝脏转移病灶也较前缩小,疗效评价为PR。目前患者还在继续服用奥希替尼及门诊随访中,不良反应仅表现为轻微的皮疹。回顾本例病例,在患者初始一代TKIs耐药出现后,我们立即予以行耐药检测,同时根据检测结果果断选择第3代TKIs奥希替尼,取得了明显的临床疗效,延长了患者的生存期。因此,在强调肿瘤精准治疗及个体化治疗的年代下,早期及时将临床、病理和分子诊断学技术联合起来对患者治疗进行全程管理,可以为晚期非小细胞肺癌患者的治疗提供强有力的保障。

参考文献

1. 潘兆军, 易基群, 王林, 等. EGFR和K-ras基因表达突变与非小细胞肺癌预后的关联分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 635-639. PAN Zhaojun, YI Jiqun, WANG Lin, et al. Association analysis between EGFR and K-ras gene expression and prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(4): 635-639.
2. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR

tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(6): 1616-1622.

3. Lee DH. Treatments for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): the road to a success, paved with failures[J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 1-21.
4. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice[J]. Br J Cancer, 2013, 109(7): 1821-1828.
5. Seo JS, Ju YS, Lee WC, et al. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma[J]. Genome Res, 2012, 22(11): 2109-2119.
6. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162.
7. 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.
8. Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, et al. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models[J]. Cancer Res, 2015, 75(12): 2489-2500.
9. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
10. 芮萌, 宋秀杰, 赵文锐, 等. 奥希替尼治疗EGFR敏感突变的晚期肺腺癌1例[J]. 人民军医, 2017, 60(4): 399-401. RUI Meng, SONG Xiujie, ZHAO Wenrui, et al. One case of advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutation treated with osimertinib[J]. People's Military Surgeon, 2017, 60(4): 399-401.
11. 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. Curative effect of osimertinib or platinum pemetrexed in EGFR T790M positive lung cancer[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(1): 36-39.
12. Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5873-5882.
13. 李明娜, 李霄, 何志成, 等. 非小细胞肺癌中EGFR突变与临床病理特征的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(4): 402-405. LI Mingna, LI Xiao, HE Zhicheng, et al. Association between gene mutations of epidermal growth factor receptor and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancers[J]. Chinese Journal of

- Clinical and Experimental Pathology, 2013, 29(4): 402-405.
14. 王星星, 邵铭心, 孙宏伟, 等. 伴EGFR-*T790M*突变非小细胞肺癌的治疗新进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 17(1): 272-274.
WANG Xingxing, SHAO Mingxin, SUN Hongwei, et al. New progress in the treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-*T790M* mutation[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 17(1): 272-274.
 15. 张帅, 艾斌. 奥希替尼在晚期非小细胞肺癌的应用[J]. 药品评价, 2016, 13(18): 38-41.
ZHANG Shuai, AI Bin. Application of osimertinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. Drug Evaluation, 2016, 13(18): 38-41.
 16. 邓翔, 杨玉, 李凯, 等. 第三代EGFR-TKI奥希替尼临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(24): 2514-2517.
DENG Xiang, YANG Yu, LI Kai, et al. Clinical research progress of the third generation EGFR-TKI osimertinib[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2017, 37(24): 2514-2517.

本文引用: 吴锋杰, 顾阳阳, 姚扬伟. 奥希替尼治疗 *T790M* 突变的晚期肺腺癌 1 例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 230-233. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.040

Cite this article as: WU Fengjie, GU Yangyang, YAO Yangwei. Advanced lung adenocarcinoma patient with *T790M* mutation treated by osimertinib: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 230-233. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.040