

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.041

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.041

奥西替尼治疗 *EGFR T790M* 突变的晚期肺腺癌 1 例

刘洪伯, 柳江

(新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 1例表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, *EGFR*)基因第19外显子敏感缺失突变肺腺癌患者接受第一代*EGFR*抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)治疗后, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)达33个月, 此后病情进展, 患者出现脑转移, 肺内病灶增大, 行经皮肺肿物穿刺活检术, 再次行肿瘤组织标本*EGFR*基因检测, 提示20外显子*T790M*突变, 予以奥希替尼靶向治疗34个月, 2019年10月8日患者仍未达到PFS。奥希替尼治疗*T790M*突变肺腺癌, 疗效确切、安全性良好, 该例患者主要不良反应为QTc间期延长。

[关键词] 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体抑制剂; *T790M*; 吉非替尼; 奥西替尼

A case of advanced lung adenocarcinoma with *EGFR T790M* mutation treated with osimertinib

LIU Hongbo, LIU Jiang

(Department of Oncology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000, China)

Abstract One case of lung adenocarcinoma with epithelial growth factor receptor (*EGFR*) gene exon 19 sensitive deletion mutant was treated with the first generation of *EGFR-TKIs*, its progression-free survival (PFS) reached 33 months. The patient progressed and developed brain metastasis, the lung lesion increased, and the percutaneous lung mass biopsy was performed. The *EGFR* gene test of the tumor tissue specimen was again performed, which suggested that the *T790M* mutation of exon 20. The target treatment of osimertinib was obtained for 34 months, the PFS has not been reached up to the submission. Osimertinib in the treatment of lung adenocarcinoma with *T790M* mutant had good efficacy and safety, the main adverse reaction of this patient was prolonged QTc interval.

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

在肺癌中, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者占到总数的75%~80%^[1], 其中约10%的欧美人群会发生表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, *EGFR*)突变[即外显子19缺失21(L858R)突变]^[2], 这一数据在亚

裔人群占到30%~50%^[3], 特别是不吸烟的女性患者, 其突变比例高达60%^[4]。然而临床中20%~30%的*EGFR*敏感突变患者会出现原发耐药突变, 在应用*EGFR*抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)后出现疾病进展, 有超过50%患者发生继发耐药, 可

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-08

通信作者 (Corresponding author): 柳江, Email: Liujiang@csc.org.cn

检测到EGFR 20外显子T790M突变阳性^[5-6], 从而导致1代、2代EGFR-TKIs治疗失败。奥希替尼作为第3代EGFR-TKIs, 可选择性抑制T790M突变阳性的NSCLC患者^[7]。故本研究通过1例奥西替尼治疗EGFR T790M突变阳性的晚期肺腺癌的临床实践来探讨该药物的疗效及安全性。

1 临床资料

患者, 女, 75岁, 以“咳嗽、咳痰并确诊肺癌4个多月”主诉入院。患者于2013年12月开始出现咳嗽, 少量白痰, 无发热、乏力、盗汗不适, 否认咳血、胸痛, 否认心慌、心悸, 否认胸闷、气憋。为进一步诊治, 于2014年1月来新疆维吾尔自治区人民医院就诊。胸部CT示: 右肺下叶占位性病变, 考虑周围型肺癌。PET-CT示: 右肺恶性肿瘤, 右肺门淋巴结转移。2014年2月26日行CT引导下经皮肺穿刺活检, 病理示(右肺)浸润性腺癌, EGFR检测Exon-19del+; 家属拒绝手术及化学药物治疗, 予以肺内病灶行体部伽马刀治疗2个疗程后出院。于2014年3月2日开始口服“吉非替尼0.25 g, 1次/d”靶向治疗, 每2个月复查, 提示病灶稳定, 至2016年11月全面复查提示右肺病灶较前增大, 颅内出现新发转移灶, 提示病情进展。服药后出现食欲减退、轻度皮疹。轻度皮疹用苯荷乳膏缓解。

入院诊断为“左肺下叶腺癌T2N2M1双肺转移、腋下淋巴结转移IV期, PS评分2, EGFR第19外显子突变”。2016年12月1日行经皮肺肿物穿刺活检术, 病理示: 肺腺癌。EGFR检测: Exon-20 T790M+。入院后入组AZD9291全球多中心临床试验, 中心实验室基因检测结果: 检测到EGFR基因EGFR19-De1及T790M基因突变, 于2016年12月开始口服药物奥西替尼, 每次80 mg, 每日1次靶向治疗, 服药45 d后患者复查心电图提示QTc 521 ms, 心率75 bp, 计算QTcF 502 ms, 予以停药, 停药后患者QTc间期恢复正常, 按试验要求将奥希替尼减量至40 mg继续靶向治疗, 期间定期随访。完善头颅MRI、胸腹部CT, 示左肺下叶病灶较前明显缩小, 治疗有效, 故继续奥希替尼片40 mg口服靶向治疗至2019年9月随访截止时仍未停止。

2 讨论

奥希替尼是一种口服的第3代靶向抗EGFR突变的EGFR-TKIs, 其结构中的丙烯酰胺基与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, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[8-10]。EGFR T790M突变阳性即EGFR20号外显子第790位点上的苏氨酸为蛋氨酸所取代后引发空间结构位置上的变化, 这种变化导致现有EGFR-TKI。对三磷酸腺苷(ATP)的亲合力增强, 从而降低TKI与ATP可逆性竞争的能力, 不能有效阻断信号通路, 使得可逆EGFR-TKIs结合酪氨酸激酶的结构域能力降低^[11]。在AURA2的临床试验中, 纳入EGFR-TKIs耐药并确认其为T-790M突变型患者, 予以奥希替尼靶向治疗, 结果显示DCR为90%, ORR为64%^[12]。AURA3研究对比了奥希替尼、培美曲塞联合顺铂/卡铂治疗T790M突变的NSCLC且一线予以EGFR-TKIs治疗后病情进展, 实验结果表明靶向治疗组与化疗组的中位无进展生存期分别为10.1个月和4.4个月, 对于脑转移的患者, 靶向治疗组与化疗组的PFS为8.5个月和4.2个月, 提示对于有中枢神经系统转移的患者, 奥希替尼相较于化疗能够显著带来更好的生存获益^[13]。本例患者在吉非替尼耐药后选择奥西替尼靶向治疗, 肿瘤病情得到明显控制, 患者生存时间明显延长, 证明了在EGFR T790M突变的患者中, 奥西替尼很好地发挥抑制肿瘤的作用。

奥希替尼口服后吸收缓慢, 最大血药浓度(C_{max})时间均值约6 h(3~24 h), 连续给药22 d后, 可达到稳态血药浓度, 平均分布容积为986 L, 药时曲线下面积和C_{max}与剂量(范围为20~240 mg)成比例增加^[14]。奥希替尼具有较高的血浆蛋白结合率, 在EGFR突变阳性的小鼠大脑转移异种移植模型中, 给药后脑组织中药物浓度比血浆中高5~25倍, 可导致脑部转移肿瘤持续消退。故本例患者脑转移后, 予以奥希替尼控制颅内病变至随访截止时仍有效。

在AURA1实验中, 在评价周期内每天最高给药剂量240 mg, 没有发现剂量限制毒性。其中常见的不良反应为腹泻(47%)、呕吐(40%)、皮疹和痤疮(22%)、食欲下降(21%), 与治疗量有关的严重不良反应发生率约为6%, 不同种族的不良反应发生率没有显著差异。该实验报道了6例可疑性间质性肺炎, 6例高血糖, 11例QT间期延长, 其中1例间质性肺炎死亡考虑疑与药物相关, 大部分不良反应在停药后完全或部分缓解^[15]。而本例患者服药后并未出现上述常见不良反应, 而是发生QTc间期延长, 予以短暂停药后恢复正常, 依据实验要求奥希替尼减量至40 mg每日1次口服靶向治疗, 持续

有效, 不良反应轻微。

临床试验报道的QTc间期延长的比例为4%, 动物模型研究显示靶向药抑制PI3K信号通路会导致QTc间期延长, 不良反应级别3级以上为1%。持续的QTc间期延长会导致尖端扭转型室性心动过速, 甚至猝死。当QTc间期超过500 ms时, 心脏猝死的风险是QTc间期正常人的2.5倍。如果可能, 患有先天性长QTc间期综合征的患者应避免使用奥希替尼。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长QTc间期药物(抗心律失常药、抗精神病药、抗抑郁药、抗胆碱药、5-羟色胺受体拮抗剂、抗组胺药、大环内酯类抗生素、氟喹诺酮类抗生素和抗真菌药等)的患者应定期接受心电图和电解质监测。而本例患者奥希替尼减量为40 mg后, QTc间期恢复正常, 且疗效持续有效, 不良反应轻微。

综上, 奥希替尼能够显著提高对EGFR-TKIs耐药后出现T790M突变的患者的PFS, 对脑转移患者也有效, 并且安全性良好, 甚至剂量减半后仍可取得理想疗效。因此对于肺癌患者, 采用病理联合分子诊断指导临床用药, 可以为晚期肺癌的个体化治疗提供更加有力的保障。

参考文献

- Travis WD, Brambilla E, Muller HK. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart World Health Organization classification of tumors[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 59-67.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ramalingam SS, Janne PA, Mok T, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHer1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1369-1378.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or latinitum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1643-1652.
- Ku BM, Bae YH, Koh J, et al. ZD9291 overcomes T790M-mediated resistance through degradation of EGFR (L858R/T790M) in non-small cell lung cancer cells[J]. Invest New Drugs, 2016, 34(4): 407-415.
- 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.
- Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Dis, 2014, 4(9): 1046-1061.
- 洪群英, 白春学. 晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体-络氨酸激酶抑制剂靶向治疗进展[J]. 世界临床药物, 2012, 33(4): 197-201.
HONG Qunying, BAI Chunxue. Progress of molecular-targeted therapy of EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer[J]. World Clinical Drugs, 2012, 33(4): 197-201.
- Ramalingam SS, Yang JC, Lee C, et al. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer, Denver, 2015[C]. Denver: International Association for the Study of Lung Cancer Press, 2015.
- 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.
- US Food and Drug Administration. TAGR ISSOTM (osimertinib) tablet, for oral use Initial U. S.[EB/OL]. [2015-11-13]. https://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_docs/label/2015/208065s000lbl.Pdf.
- 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.

本文引用: 刘洪伯, 柳江. 奥希替尼治疗EGFR T790M突变的晚期肺癌1例[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 234-236. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.041

Cite this article as: Liu Hongbo, Liu Jiang. A case of advanced lung adenocarcinoma with EGFR T790M mutation treated with osimertinib[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 234-236. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.041