

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.042>

## 奥西替尼治疗 *EGFR T790M* 突变的老年晚期肺腺癌患者 1 例

马丽丽, 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外显子突变阳性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31个月, 此后病情进展, 患者肺内病灶增大, 行血液标本基因检测, 提示*T790M*突变, 予以奥希替尼靶向治疗19个月, 2019年9月患者仍未达到PFS。奥希替尼治疗*T790M*突变老年肺腺癌, 疗效确切, 安全性较好, 该例患者主要不良反应为腹泻。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; *EGFR*-TKI; *T790M*; 吉非替尼; 奥西替尼

## An elderly patient with advanced lung adenocarcinoma with *EGFR T790M* mutation treated with osimertinib

MA Lili, 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 31 months. after patient progressed and the lung lesion increased, the *EGFR* gene test of the blood, which suggested that the *T790M* mutation. the target treatment of osimertinib was obtained for 19 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 diarrhoea.

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

在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中, 如表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, *EGFR*)突变[即外显子19缺

失或21(L858R)突变], 使用1代或2代*EGFR*-TKI如阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼及埃克替尼治疗非常敏感, 其作用机制为阻断细胞信号通路, 抑

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-09

通信作者 (Corresponding author): 柳江, Email: liujiang@csco.org.cn

基金项目 (Foundation item): 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2019D01C100)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (2019D01C100).

制肿瘤细胞增殖。但随着疾病进展, 超50%的患者发生耐药, 可检测到EGFR T790M突变阳性<sup>[1-3]</sup>, 从而抑制1代或2代EGFR-TKIs抗肿瘤活性。而第3代EGFR-TKIs奥希替尼的出现很好地解决了这个棘手问题。本文通过1例奥希替尼治疗EGFR T790M突变阳性的老年肺腺癌晚期的临床实践来探讨新一代靶向药物的疗效及老年患者治疗的安全性。

## 1 临床资料

患者, 男, 79岁, 身高170 cm, 体重65 kg, 2014年2月无明显诱因出现咳嗽, 为阵发性干咳, 受凉后明显, 无咳痰、咳血、胸痛、呼吸困难、饮水呛咳等症状, 就诊当地医院后考虑“肺部感染”予以抗炎、止咳等对症治疗后上述症状仍反复出现并逐渐加重, 后逐渐出现胸闷、气短、体力下降, 同年7月初就诊北京协和医院完善肺部CT, 示左肺下叶团块影, 双肺多发团片状影及粟粒影、类圆形结节影, 双侧腋窝及纵膈多发淋巴结增大, 双侧胸腔包裹性积液; 支气管刷片找到腺癌细胞; 肺组织病理诊断为左肺腺癌, EGFR19外显子突变阳性, 于2014年7月24日开始口服“吉非替尼0.25 g, 每日4次”靶向治疗, 每2个月复查提示病灶稳定。持续服用5个多月后出现轻度皮疹、2级腹泻, 腹泻次数1日可达3~4次。轻度皮疹用苯茺乳膏即可缓解, 腹泻服用蒙脱石散剂、洛哌丁胺片可控制。2016年2月复查肺部CT提示肺内病灶较前略增大, 于2016年3月开始口服“厄罗替尼150 mg, 每日4次”靶向治疗。患者于2017年2月起胸闷气短较前加重, 偶有胸痛, 于2017年2月14日来我院进一步治疗。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分, EGFR第19外显子突变”。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2017年2月24日开始口服药物奥希替尼, 每次80 mg, 每日1次靶向治疗, 期间我科定期随访, 完善头颅胸腹部CT提示左肺下叶病灶较前明显缩小, 治疗有效, 故继续奥希替尼片口服靶向治疗至2019年9月随访截止时间仍未停止。

## 2 讨论

有研究<sup>[1-3]</sup>显示: 约50%的晚期肺腺癌患者会

出现EGFR T790M的突变, 导致对1, 2代TKI类药物耐药。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-TKIs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<sup>[4]</sup>。奥希替尼由于结构上含有独特的氨基嘧啶环, 有助于其避开突变蛋白的干扰, 而对T790M突变体具有较高的选择性<sup>[5]</sup>。本例在吉非替尼耐药后选择奥希替尼80 mg每日1次治疗, 肿瘤病情得到明显控制, 证明在EGFR T790M突变的患者中, 奥希替尼有效抑制肿瘤效应。

约50%服用EGFR-TKIs患者会出现腹泻, 大多数患者在治疗后4周出现<sup>[6]</sup>。疗效具有剂量依赖性特点, 减少剂量可以降低不良反应发生, 同时疗效也会降低。腹泻对服用EGFR-TKIs的患者可产生意义深远的影响。一方面腹泻是EGFR-TKIs有效性指标<sup>[7]</sup>, 腹泻的患者总体生存率更长<sup>[8]</sup>, 另一方面腹泻严重影响着患者的生活质量和药物的耐受情况。因而成功地管理患者的腹泻对于疾病治疗很重要。EGFR-TKIs引起的腹泻有几个可能性的机制, 一种认为可能是EGFR信号通路失调后, 过量的氯离子会分泌出来, 导致分泌性腹泻; 另一种认为整个胃肠道上皮细胞EGFR是过度表达, EGFR-TKIs会抑制胃肠道表皮生长, 损伤胃肠上皮, 导致肠黏膜萎缩损伤, 肠道微生物的变化, 营养代谢、吸收的改变等。在药物治疗上推荐洛派丁胺、地芬诺酯和可待因<sup>[9]</sup>。目前的临床治疗实践已经证明了其治疗的有效性。本例患者在使用吉非替尼治疗5个月后发现腹泻, 量少且频繁, 腹泻次数1日可达4~5次, 对于这种2级腹泻的患者采用蒙脱石散剂止泻不太适宜。建议选用洛派丁胺治疗会更好改善患者的腹泻情况。患者的腹泻逐渐好转, 按需停用洛派丁胺。除药物间的相互作用, 使用EGFR-TKIs类药物的患者还需避免用药期间食用葡萄柚、葡萄柚汁、柚子等食物, 这些食物对肝药酶CYP3A4具有抑制作用, 会增强EGFR-TKIs类药物的血药浓度, 可能会使患者更易发生不良反应及增强不良反应的严重程度, 影响患者使用药物的依从性。

综上, EGFR-TKIs靶向治疗对于传统抗肿瘤治疗具有更大的优势, 已成为晚期NSCLC的有效治疗手段。

## 参考文献

1. Metro G, Crino L. Advances on EGFR mutation for lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2012, 1(1): 5-13.
2. 许阳, 陈良安. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌患者原发性耐药机制的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34(4): 418-420.  
XU Yang, CHEN Liang'an. Advances in primary resistance to EGFR-TKI in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2013, 34(4): 418-420.
3. Denis MG, Valle A, Theoleyre S. EGFR T790M resistance mutation in non small-cell lung carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444(15): 81-85.
4. 洪群英, 白春学. 晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体-酪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.
5. Ward RA, Anderton M, Ashton S, et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR)[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(17): 7025-7048.
6. Yang JC, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with Afatinib: an oral ErbB family blocker[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(6): 729-736.
7. Thomas SK, Fossella FV, Liu D, et al. Asian ethnicity as a predictor of response in patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib on an expanded access program[J]. *Clin Lung Cancer*, 2006, 7(5): 326-331.
8. Cohen EE, Halpern AB, Kasza K, et al. Factors associated with clinical benefit from epidermal growth factor receptor inhibitors in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(10): e155-e160.
9. Hirsh V, Blais N, Burkes R, et al. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(6): 329-336.

本文引用: 马丽丽, 柳江. 奥西替尼治疗EGFR T790M突变的老年晚期肺腺癌患者1例[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 237-239. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.042

**Cite this article as:** MA Lili, LIU Jiang. An elderly patient with advanced lung adenocarcinoma with EGFR T790M mutation treated with osimertinib[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 237-239. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.042