

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.043  
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.043>

## 奥希替尼治疗经埃克替尼一线治疗后进展并继发 **T790M** 突变的肺腺癌 1 例

黄锦宏，张晓东，由振华，程易，赵云根

(徐州医科大学附属常熟医院呼吸内科，江苏 常熟 215500)

**[摘要]** 徐州医科大学附属常熟医院收治1例埃克替尼治疗进展后继发T790M突变的肺腺癌接受二线奥希替尼治疗的女性患者。该患者70岁，反复咳嗽咳痰15年，加重半月；CT提示右肺中叶实变影，大量胸腔积液；病理报告：(胸水细胞块)转移性腺癌，倾向肺来源；血液基因检测示EGFR 19Del合并TP53突变；口服埃克替尼125 mg，每天3次，10个月后疾病进展，再次血液基因检测T790M突变，口服奥希替尼80 mg，每天1次，随访至今(9个月)，疾病达到部分缓解(partial response, PR)。因此，晚期非小细胞肺癌患者治疗前应明确基因状态，对于阳性患者给与表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗，可以使患者获得更长的总生存期和更好的生活质量。

**[关键词]** 非小细胞肺癌；T790M；奥希替尼

## A case of osimertinib for lung adenocarcinoma patient with secondary T790M mutation after icotinib

HUANG Jinhong, ZHANG Xiaodong, YOU Zhenhua, CHEN Yi, ZHAO Yungen

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Changshu Hospital of Xuzhou Medicinal University, Changshu Jiangsu 215500, China)

**Abstract** A lung adenocarcinoma patient who had secondary T790M mutation after icotinib was admitted to the Affiliated Changshu Hospital of Xuzhou Medicinal University with second-line osimertinib. The patient is a 70-year-old woman having recurrent cough and phlegm for 15 years and had been aggravated in the past half a month. CT showed consolidation of right middle lobe and pleural effusion; pathology report expressed the metastatic adenocarcinoma of pleural fluid cell mass from lung; blood gene detection said EGFR 19Del combined with TP53 mutation said TP53 mutation again after 10-month oral icotinib 125 mg, 3 times a day. The 9-month follow-up visit after oral osimertinib 80 mg once a day reported partial response (PR). Therefore, patients with advanced non-small cell lung cancer should have a clear genetic status before the treatment. The positive patients with TKI treatment can get longer overall survival and have a better life.

**Keywords** non-small cell lung cancer; T790M; osimertinib

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-09

通信作者 (Corresponding author): 黄锦宏, Email: john126272@sohu.com

肺癌作为我国发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤越来越受关注<sup>[1]</sup>。约70%的非小细胞肺癌患者确诊时已属晚期，且部分患者已是高龄<sup>[2-3]</sup>，不但失去手术机会，且对标准的化学药物治疗(以下简称化疗)、放射治疗(以下简称放疗)不能耐受。随着依靠基因检测指导治疗的精准时代的到来，肺癌晚期的治疗方法已从传统的化疗转变为肺癌靶向药物治疗。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)类单药，由于疗效确切、不良反应轻微、口服给药的便利等特点，已作为EGFR基因敏感突变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的一线治疗药物<sup>[4]</sup>。由我国自主研发的一代EGFR-TKIs靶向药物埃克替尼，对EGFR突变的肺腺癌，疗效确切，具有更好的安全性，目前已成为国内晚期NSCLC治疗的标准药物之一<sup>[5]</sup>。然而在接受一线1代或2代EGFR-TKIs靶向药物治疗9~13个月的患者，大多数不可避免的发生耐药，其中约60%的患者发生耐药是由于继发EGFR T790M突变<sup>[6]</sup>。奥希替尼作为第3代EGFR-TKIs靶向药物，在有效克服T790M耐药突变，同时对抗EGFR敏感突变。奥希替尼已被批准用于继发EGFR T790M突变患者<sup>[7]</sup>。现将徐州医科大学附属常熟医院(以下简称我院)呼吸内科收治的1例埃克替尼治疗进展后继发T790M突变的肺腺癌接受奥希替尼治疗的病例报告如下。

## 1 临床资料

患者，女，70岁，反复咳嗽咳痰15年，加重半月入住我院呼吸内科。胸部CT示：右肺中叶实变影，大量胸腔积液(图1)。实验室检查：

血癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)667.17 ng/mL；胸水CEA>1 065 ng/mL。(苏州大学附属第一医院病理科)病理报告为(胸水细胞块)转移性腺癌，倾向肺来源；免疫组织化学(图2)：I18-01594癌细胞CK7(+)，TTF-1(+)，Napsin A(+)，Ki-67(5%+)，CK5/6(-)，Calretinin(-)，MOC-31(-)，PD-L1(22C3)(-)。血基因检测：EGFR 19Del合并TP53突变。患者及家属拒绝做活检、PET-CT等，拒绝化疗，故选择第1代TKI口服：埃克替尼125 mg，每天3次，2018年3月10日至2019年1月23日，依从性高，无不良反应。

### 1.1 随访

该患者接受埃克替尼治疗约9个月，胸部CT显示肿瘤体积缩小(图3)，血CEA水平下降明显(图4)。一线治疗效果：部分缓解。

### 1.2 疾病进展

2019年1月7日复查胸部CT提示病灶增大34.63 mm×21.86 mm，胸腔积液增多(图5)；血CEA：410.3 ng/mL；评价：疾病进展(progressive disease, PD)；体力活动状态(performance status, PS)评分为0。

### 1.3 二线治疗

二次血液基因检测提示T790M突变，选择第3代TKI 奥希替尼80 mg，每日1次(qd)口服(2019年1月20日)，不良反应轻，依从性高。胸部CT示病灶变小，胸腔积液吸收(图6)，血CEA下降明显(图4)。复查头颅增强MRI、腹部增强CT未见明显转化病灶。结果评价为部分缓解(partial response, PR)；PS评分为0。

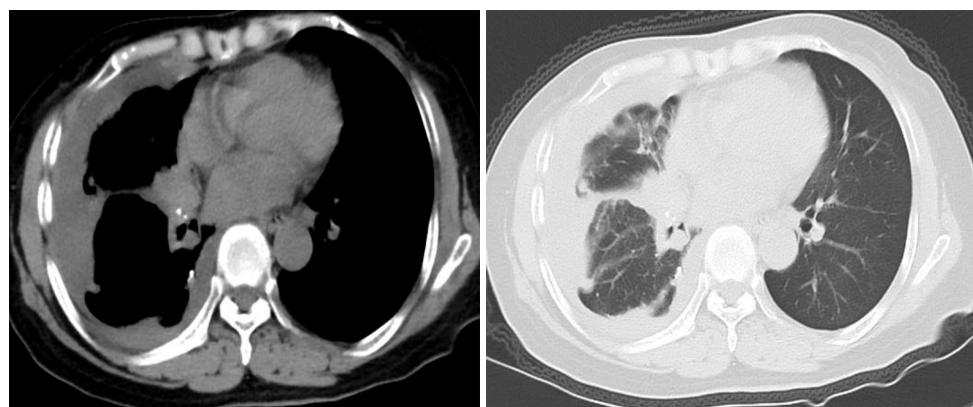


图1 胸部CT显示右肺中叶实变影，右侧胸腔积液

Figure 1 CT shows consolidation in right middle lobe, effusion of right pleural effusion

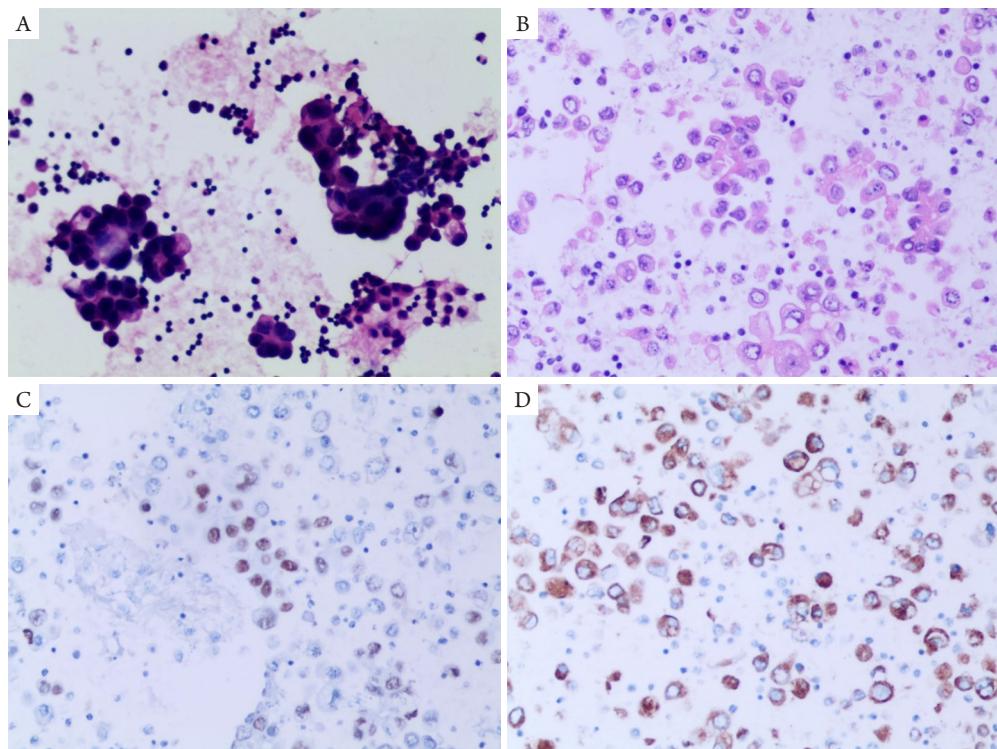


图2 细胞学诊断: (胸水细胞块)转移性腺癌, 倾向肺来源( $\times 200$ )

Figure 2 Cytological diagnosis: (cell block from pleural effusion) metastatic adenocarcinoma, inclined to pulmonary ( $\times 200$ )

(A) 胸水HE染色; (B) 胸水细胞块HE染色; (C) TTF-1(+); (D) NapsinA(+)。

(A) Pleural effusion by HE staining; (B) Cell block from pleural effusion by HE staining; (C) TTF-1 (+); (D) Napsin A (+).

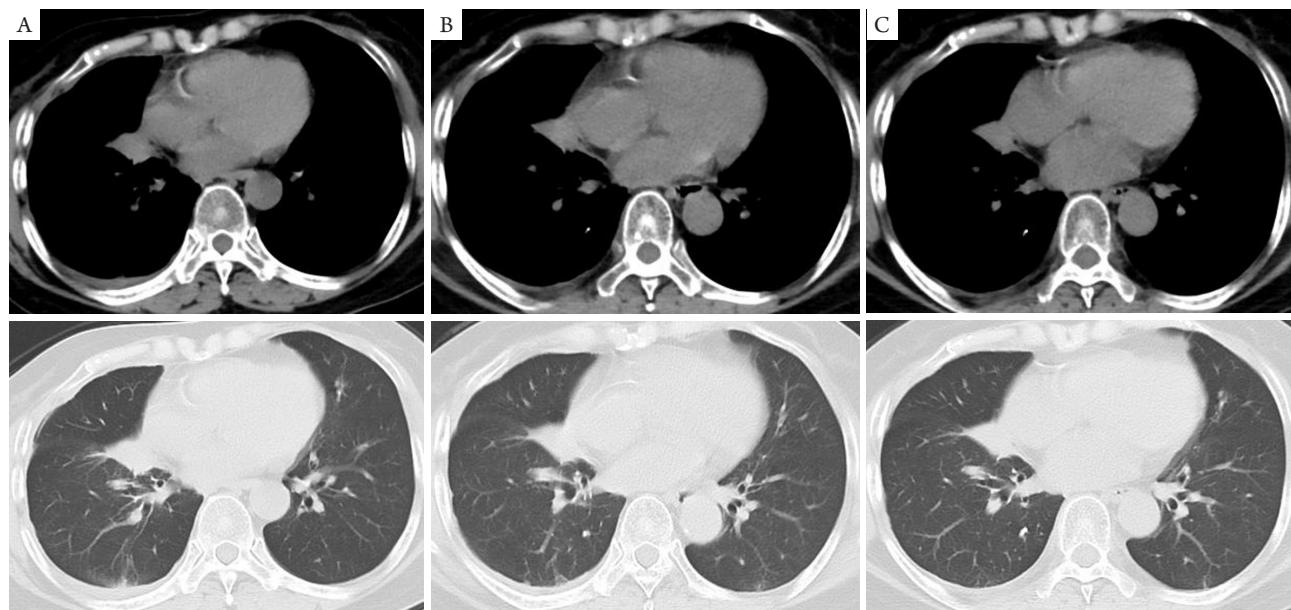


图3 CT示肿瘤体积缩小

Figure 3 CT shows the tumor volume shrinkage

(A) 4月10日 35 mm  $\times$  19.58 mm; (B) 7月9日 32 mm  $\times$  16.32 mm; (C) 10月8日 29.84 mm  $\times$  14.76 mm。

(A) 35 mm  $\times$  19.58 mm on April 10; (B) 32 mm  $\times$  16.32 mm on July 9; (C) 29.84 mm  $\times$  14.76 mm on October 8.

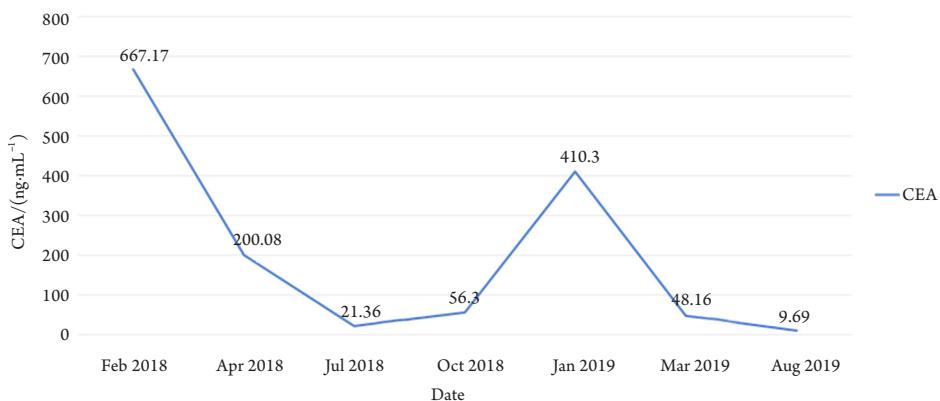


图4 血CEA曲线图

Figure 4 CEA curve of blood



图5 胸部CT示病灶增大，胸腔积液增多

Figure 5 CT shows lesions enlarged, and pleural effusion increased

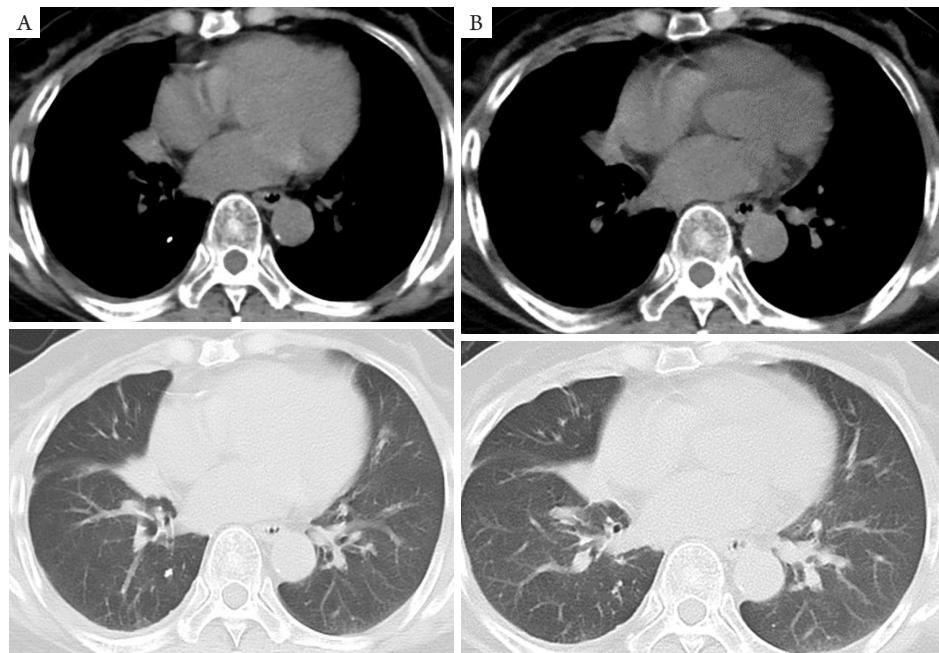


图6 病灶变小，胸腔积液吸收

Figure 6 Lesions and pleural effusion diminished

(A) 2019年3月18日 24.31 mm × 11.96 mm; (B) 2019年8月12日 19.61 mm × 12.80 mm。

(A) 24.31 mm × 11.96 mm on March 18, 2019; (B) 19.61 mm × 12.80 mm on August 12, 2019.

## 2 讨论

培美曲塞联合铂类化疗为肺腺癌晚期患者的标准一线治疗方案, 其中对治疗EGFR突变的晚期肺腺癌患者疗效显著, 但不良反应发生率高, 尤其在老年患者不良反应发生率显著增高, 有效率仅为20%~35%, 难以达到临床预期<sup>[8]</sup>。而EGFR基因突变改变了NSCLC治疗的临床实践, 给患者带来了新的希望。EGFR是跨膜的酪氨酸激酶受体的一种, 具有阻断EGFR信号转导通路、侵袭肿瘤血管及抑制肿瘤细胞增殖的作用, EGFR-TKIs可以阻断依赖EGFR的途径, 从而发挥抗肿瘤作用。EGFR基因19外显子的缺失突变和21外显子L858R突变是最常见的两种突变形式, 对EGFR-TKIs高度敏感<sup>[9]</sup>, 女性、腺癌和非吸烟的亚裔患者是EGFR-TKIs的优势人群<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11-12]</sup>显示: EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)一线治疗晚期非小细胞肺癌EGFR突变患者的PFS达9.5~13.7个月, 较标准一线化疗患者的PFS(4.6~6.9个月)显著延长, 且血液学毒副反应轻微, 患者耐受性好, 生活质量明显提高。埃克替尼是由我国自主研发的具有知识产权的EGFR-TKIs靶向抗癌药物, 通过选择性地抑制三磷酸腺苷与EGFR-TKIs的结合, 降低EGFR-TKIs的活性, 从而阻断EGFR的信号转导来发挥作用<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>显示: 埃克替尼在治疗晚期NSCLC特别是EGFR突变型的患者, PFS较吉非替尼延长24.5%, 且总生存期、客观缓解率等方面与吉非替尼相当, 皮疹和腹泻等毒副反应低于吉非替尼。因此, 埃克替尼被推荐为晚期NSCLC特别是EGFR基因敏感突变患者的一线治疗药物<sup>[15]</sup>。本例患者在接受治疗之前, 进行了血基因检测提示EGFR 19Del合并TP53突变, 由于该患者系腺癌、非吸烟的亚裔女性老年患者, 且埃克替尼疗效确切、口服给药方便、价格可接受, 所以根据CSCO指南推荐选择口服埃克替尼125 mg每天3次单药一线靶向治疗。该患者PFS达到10个月, 且不良反应轻, 依从性高, 与上述文献<sup>[13,15]</sup>报道相似。

大多数EGFR基因敏感突变的晚期NSCLC患者在接受一线EGFR-TKIs治疗后出现获得性耐药, 导致疾病进展。耐药原因<sup>[16]</sup>包括T790M突变、HER2扩增、小细胞肺癌转化等, 其中T790M突变占49%~63%, 是主要的耐药原因。T790M突变即甲硫氨酸取代了外显子中20的第790氨基酸位点的苏氨酸, 从而诱发EGFR激酶结构域变形成空间位阻, 增加该激酶结构域对ATP的亲和力, 导致

EGFR活化信号不能被EGFR-TKIs药物有效阻断, 失去对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[17-18]</sup>。奥希替尼是第3代EGFR-TKIs药物, 它同时对EGFR-TKIs敏感突变和EGFR T790M耐药突变具有选择性抑制作用, 且在中枢神经系统中也有活性<sup>[6,19-20]</sup>。奥希替尼在T790M阳性(包括有脑转移)的非小细胞肺癌的患者中, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为9.6~11.0个月, 客观缓解率约为60%, 并且胃肠道、皮肤等不良反应发生率减小。AURA3研究<sup>[6]</sup>亦显示: 奥希替尼较化疗的疗效更好, 中位PFS显著延长5.7个月, 安全性好。因此, 奥希替尼具有克服EGFR T790M耐药的作用, 进一步延长了患者的生存期。本例患者在埃克替尼一线治疗约10个月时不可避免地出现进展, 故再次作血基因检测, 结果显示: T790M突变。根据NCCN指南<sup>[21]</sup>推荐, 选择口服奥希替尼80 mg, 每天1次, 单药二线靶向治疗, 随访至截稿之日, 疾病处于PR, 不良反应轻, 未出现常见的脑转移等, 疗效满意。

随着医学技术的进步, 在基因测序的基础上实现肿瘤的精准诊断, 个性化治疗已越来越受注重。非小细胞肺癌患者通过检测特有的基因突变, 从而进一步精细化选择靶向药物治疗, 实现了从传统化疗转变为精准治疗<sup>[22-23]</sup>。本例患者在接受治疗前, 均进行了基因检测, 明确特有的靶基因后接受靶向药物精准治疗, 取得了预期的效果, 使患者获得了更长的总生存期和更好的生活质量。

然而根据AURA3研究<sup>[6]</sup>显示: 长期使用奥希替尼(约10个月)仍会导致再次耐药。其耐药机制包括EGFR突变、表型转化、旁路激活等, 体现了肿瘤的异质性。所以在未来肿瘤的精准治疗中, 应行多基因平行检测, 实现多种靶向药物联合, 靶向药物与化疗、抗肿瘤血管生成治疗、免疫治疗的联合, 给患者更多获益<sup>[24]</sup>。本例患者已接受奥希替尼靶向治疗9个月, 能否继续获益、能否在新一轮耐药来临之前进行干预以及耐药后如何调整治疗策略, 需要密切关注。

## 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- Edwards BK, Ncone AM, Mariotto AB, et al. Annum Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung,

- colorectal, breast, or prostate cancer[J]. Cancer, 2014, 120(9): 1290-1314.
3. 任一理, 生金, 周小芸, 等. 埃克替尼治疗表皮生长因子受体敏感突变型高龄晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(2): 152-153.  
REN Yili, SHENG Jin, ZHOU Xiaoyun, et al. Clinical effect of icotinib in treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(2): 152-153.
4. Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive nonsmall cell lung cancer: status in 2016[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(7): 946-963.
5. Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI- 2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 177-182.
6. 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.
7. Bollinger MK, Agnew AS, Mascara GP. Osimertinib: a third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation[J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(5): 379-388.
8. Ganti AK, deShazo M, Weir AB, et al. Treatment of nonsmall-cell lung cancer in the older patient[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(2): 230-239.
9. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
10. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527-1537.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.
12. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3327-3334.
13. 朱礼阳, 许春伟, 于忠和. 埃克替尼治疗37例晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(9): 1340-1344.  
ZHU Liyang, XU Chunwei, YU Zhonghe. Analysis of icotinib on treatment of 37 cases of advanced non-small cell lung cancer[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2016, 36(9): 1340-1344.
14. 蒋小雯, 王文娴, 张沂平. 埃克替尼治疗EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌获益患者的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(4): 200-206.  
JIANG Xiaowen, WANG Wenxian, ZHANG Yiping. Clinical analysis of icotinib on beneficiary of advanced non-small cell lung cancer with EGFR common mutation[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 19(4): 200-206.
15. 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.  
ZHI Xiuyi, SHI Yuankai, YU Jimming. Standards for the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version) in China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(1): 67-78.
16. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.
17. Kobayashi S, Boggan TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2005, 352(8): 786-792.
18. 刘洋, 熊志成, 孙鑫, 等. 奥希替尼联合抗血管生成靶向药对人肺腺癌细胞抑制作用的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(19): 3003-3008.  
LIU Yang, XIONG Zhicheng, SUN Xin, et al. Study of the inhibition of osimertinib in combination with anti-angiogenesis target drug on human lung adenocarcinoma cell lines[J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(19): 3003-3008.
19. Bulbul A, Husain H. First-line treatment in EGFR mutant non-small cell lung cancer: is there a best option?[J]. Front Oncol, 2018, 8: 94.
20. 郝帅, 卢从华, 林采余, 等. 2-脱氧葡萄糖逆转非小细胞肺癌细胞对奥希替尼继发性耐药的作用及机制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(3): 198-205.  
HAO Shuai, LU Conghua, LIN Caiyu, et al. The role and mechanism of 2-deoxyglucose in reversing osimertinib-acquired resistance of non-small cell lung cancer cell line[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(3): 198-205.
21. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 807-821.
22. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types[J]. Nature, 2014, 505(7484): 495-501.
23. 李剑英, 许春伟, 黄韵坚, 等. 非小细胞肺癌接受埃克替尼治疗进展后继发性T790M突变[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10):

- 2038-2042.
- LI Jianying, XU Chunwei, HUANG Yunjian, et al. Acquired T790M mutation in patients with non-small cell lung cancer who received icotinib progress[J]. Journal of Clinical and Pathology Medicine, 2017, 37(10): 2038-2042.
24. 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): 1414-1416.
- 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): 1414-1416.

**本文引用:** 黄锦宏, 张晓东, 由振华, 程易, 赵云根. 奥希替尼治疗经埃克替尼一线治疗后进展并继发T790M突变的肺腺癌1例[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 240-246. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.043

**Cite this article as:** HUANG Jinhong, ZHANG Xiaodong, YOU Zhenhua, CHEN Yi, ZHAO Yungen. A case of osimertinib for lung adenocarcinoma patient with secondary T790M mutation after icotinib[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 240-246. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.043