

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.042>

奥希替尼治疗获得性表皮生长因子受体 – 酪氨酸激酶抑制剂耐药 T790M 突变肺腺癌晚期 1 例

叶贯超, 齐宇, 宋亚男, 韩露, 刘亚飞, 董博, 吴春莉, 张春敬

(郑州大学第一附属医院胸外科, 郑州 450000)

[摘要] 报告1例使用奥希替尼治疗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, *EGFR*)基因19外显子缺失突变耐药后T790M突变肺腺癌晚期患者。患者, 女, 72岁, 无明显诱因出现左侧胸闷、气喘5 d于当地医院治疗, 查胸部CT示双侧胸腔积液, 右肺中叶占位, 并纵隔淋巴结肿大。为求进一步治疗遂来郑州大学第一附属医院, 入院完善相关检查, PET-CT示右肺中叶软组织肿块代谢较活跃, 考虑肺癌, 建议结合病理诊断; 双侧锁骨上区、纵隔及右肺门多发淋巴结肿大, 代谢活跃, 考虑转移。不符合手术指征, 未进行手术治疗, 第1次CT引导下经皮肺穿刺活检确诊肺腺癌, 基因检测示*EGFR*基因第19外显子缺失突变, 于2017年11月29日开始服用吉非替尼, 至2018年12月4日停止服用。期间复查CT发现右上肺结节较前增大, 第2次CT引导下经皮肺穿刺活检结果示肺腺癌, 基因检测示*EGFR*基因18外显子缺失突变, 合并*EGFR*基因第20外显子T790M突变, 于2018年12月4日开始服用奥希替尼至今, 复查未见异常。

[关键词] 肺腺癌; *EGFR*基因突变; T790M; 吉非替尼; 奥希替尼

Osimertinib in treatment of a T790M mutation advanced lung adenocarcinoma patient with acquired resistance to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors

YE Guanchao, QI Yu, SONG Yanan, HAN Lu, LIU Yafei, DONG Bo, WU Chunli, ZHANG Chunyang

(Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract This article reports 1 case of advanced T790M lung adenocarcinoma treated with osimertinib after treatment of epithelial growth factor receptor (*EGFR*) gene 19 exon deletion mutation and drug resistance with osimertinib. The 72-years-old female presented left chest tightness and asthma for 5 d without obvious inducement and was treated at the local hospital. CT examination of the chest showed bilateral pleural effusion, mid-lobe occupation of the right lung, and mediastinal lymph node enlargement. In order to seek further treatment, she came to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and was admitted to the hospital to complete relevant examinations. PET-CT showed that the metabolism of soft tissue mass in the middle of the right lung was relatively active.

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-30

通信作者 (Corresponding author): 张春敬, Email: Zcy198200@sohu.com

Bilateral supraclavicular area, mediastinum and right hilum multiple lymph node enlargement, metabolic activity, consider metastasis. The first CT-guided percutaneous lung biopsy confirmed lung adenocarcinoma, and the gene test showed that after *EGFR* gene exon 19 deletion mutation, the patient began to take gefitinib on November 29, 2017 and stopped taking it on December 4, 2018. The results of the second CT-guided percutaneous lung biopsy showed lung adenocarcinoma. The gene test showed *EGFR* gene 18 exon deletion mutation, and *EGFR* gene 20 exon T790M mutation. Osimertinib was taken since December 4, 2018, and no abnormality was found.

Keywords lung adenocarcinoma; *EGFR* gene mutation; T790M; gefitinib; osimertinib

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, *EGFR*)突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者对第1代或第2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)吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼治疗非常敏感,其作用机制在于该抑制剂可阻断细胞信号通路,抑制肿瘤细胞增殖^[1]。但随着疾病的进展,超过50%的患者检测到*EGFR* T790M突变阳性,否定了吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼的抑制活性^[2]。而第3代*EGFR*-TKIs(奥希替尼)的出现很好地解决了第1代、第2代药物耐药的问题^[3]。本文通过1例肺腺癌晚期的临床实践来探讨*EGFR*-TKIs的疗效,以及新1代靶向药物奥希替尼的疗效。

1 临床资料

患者,女,72岁,因无明显诱因出现左侧胸闷、气喘5 d于当地医院治疗,查胸部CT示双

侧胸腔积液,右肺中叶占位,并纵隔淋巴结肿大。2017年11月15日为求进一步治疗遂来郑州大学第一附属医院,门诊以“1)双侧胸腔积液;2)右肺中叶占位”为初诊收治入院。入院完善相关检查,胸部增强CT示右肺中叶纵隔旁软组织团块影,边缘毛刺,胸膜牵拉,约51 mm × 22 mm,增强后不均匀强化,右肺上叶可见磨玻璃结节影(图1)。PET-CT示右肺中叶软组织肿块代谢较活跃,考虑肺癌,建议结合病理诊断;双侧锁骨上区、纵隔及右肺门多发淋巴结肿大,代谢活跃,考虑转移(图2)。CT引导下经皮肺穿刺病理诊断为腺癌,基因检测*EGFR*基因19外显子突变。患者目前处于肺癌IV期,失去手术机会,于2017年11月29日开始口服吉非替尼250 mg,1次/d,持续服药1年后,复查CT发现右上肺结节较以前增大(图3)。CT引导下经皮肺穿刺病理诊断为腺癌,*EGFR*基因19外显子突变,合并*EGFR*基因第20外显子T790M突变。于2018年12月4日开始口服奥希替尼,至今身体状况良好。

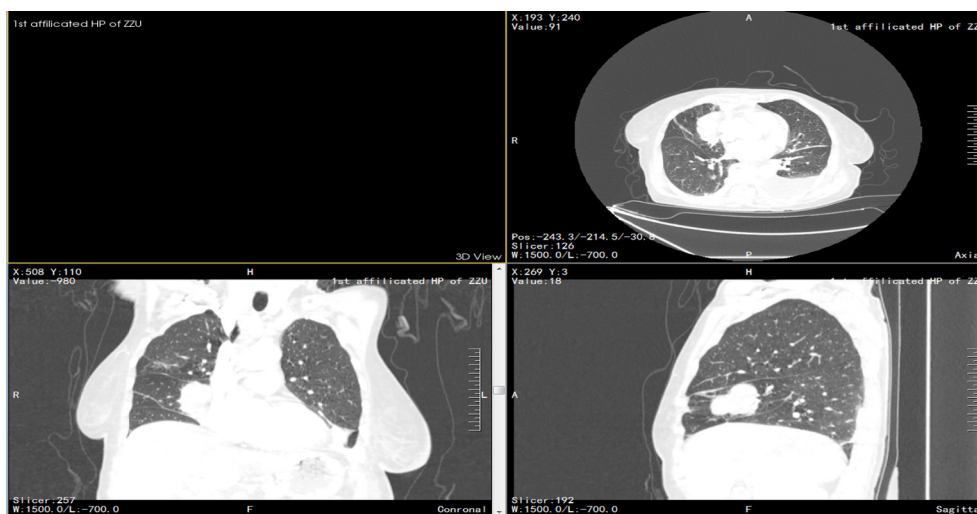


图1 胸部增强CT示右肺中叶纵隔旁可见软组织团块影,边缘可见毛刺,可见胸膜牵拉,约51 mm × 22 mm
Figure 1 Contrast-enhanced CT of the chest shows that soft tissue masses are visible next to the mediastinum of the right lung, burrs are visible at the edges, and pleural traction is visible, approximately 51 mm × 22 mm

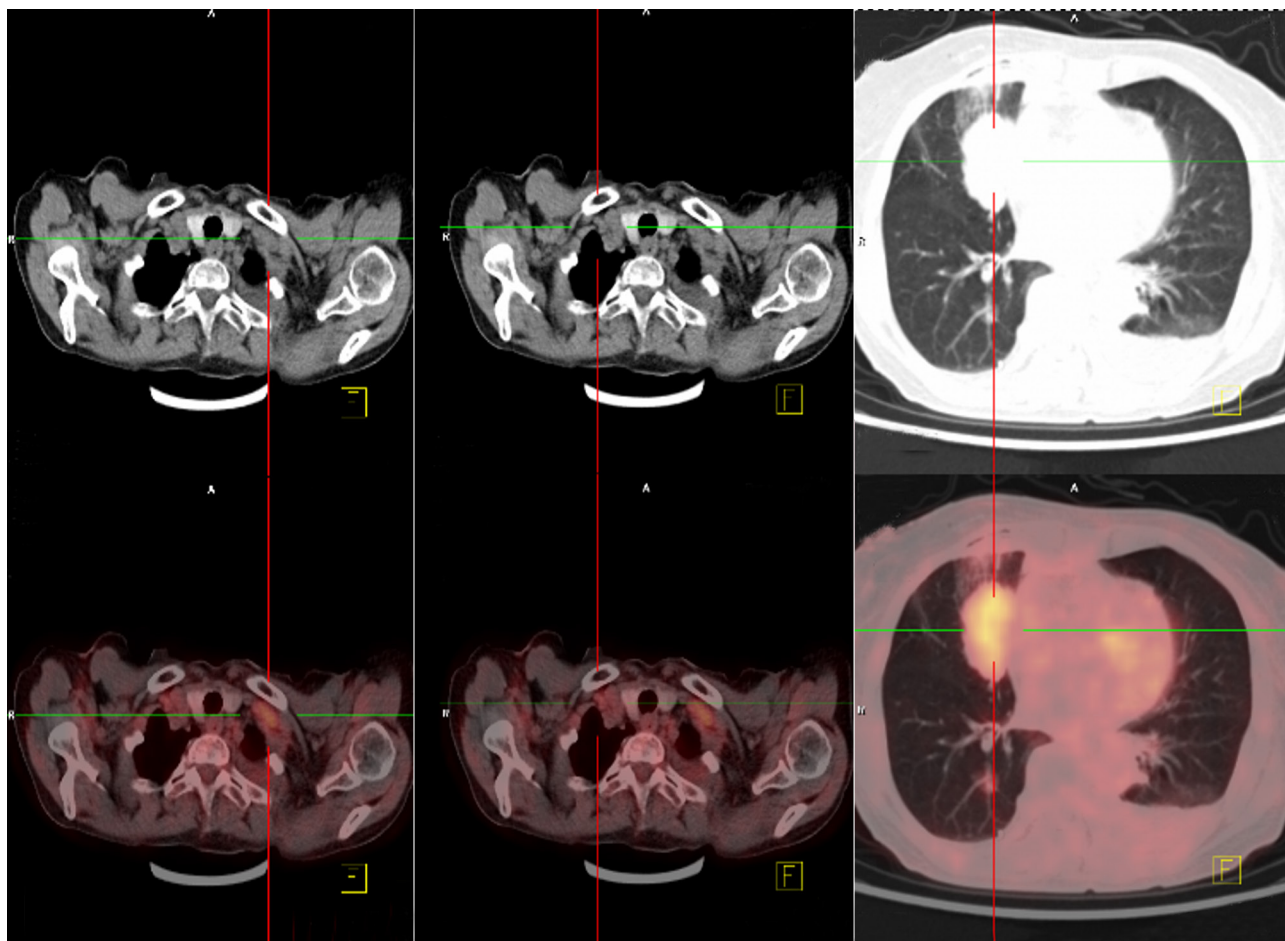


图2 PET-CT示右肺中叶软组织肿块代谢较活跃，考虑肺癌，建议结合病理；双侧锁骨上区、纵隔及右肺门多发淋巴结肿大，代谢活跃，考虑转移

Figure 2 PET-CT shows that the soft tissue mass in the right middle lobe is more active, considering lung cancer, and it is recommended to combine pathology; the bilateral supraclavicular region, mediastinum, and right hilar multiple lymph nodes are enlarged and active, considering metastasis

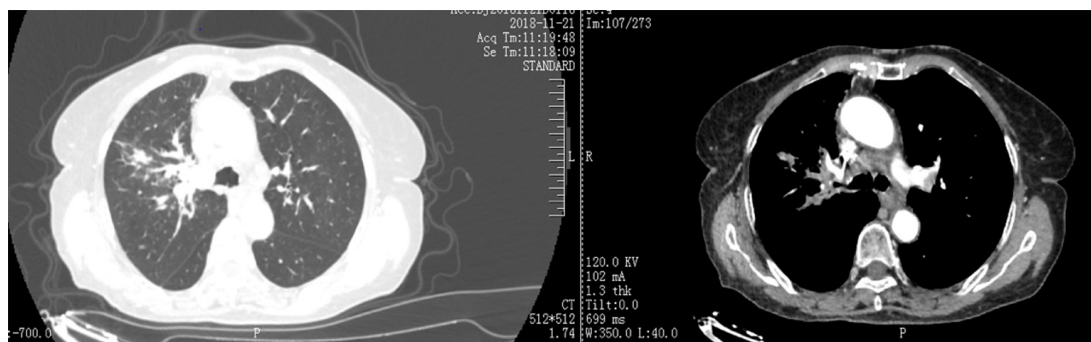


图3 复查CT发现右上肺结节较以前增大

Figure 3 Re-examination of CT reveals that the upper right lung nodules are larger than before

1.1 组织学检查

第1次CT引导下经皮肺穿刺活检可见灰红组织一堆, 大小共1.8 cm×1.7 cm×0.5 cm, 腺癌(图4)。第2次CT引导下经皮肺穿刺活检可见凝血块内见极少量散在分布的异型上皮细胞, 符合腺癌(图5)。

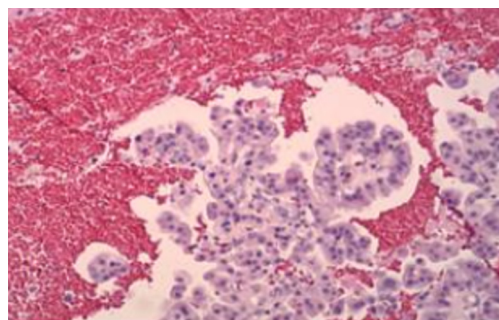


图4 灰红组织一堆, 大小共1.8 cm×1.7 cm×0.5 cm, 符合腺癌(HE, ×40)

Figure 4 A pile of gray-red tissue, a total size of 1.8 cm×1.7 cm×0.5 cm, which is consistent with adenocarcinoma (HE, ×40)

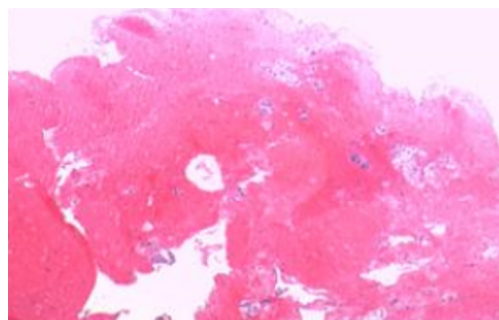


图5凝血块内见极少量散在分布的异型上皮细胞, 符合腺癌(HE, ×40)

Figure 5 There are very few scattered heterotypic epithelial cells in the clot, which is consistent with adenocarcinoma (HE, ×40)

1.2 免疫表型

第1次CT引导下经皮肺穿刺活检可见CK(+), TTF(+), PD-1(个别+), Ki-67(15%+), Syn(-), CD56(-), CgA(-), CK7(+), CK8/18(+). 第2次CT引导下经皮肺穿刺活检可见CK(+), TTF(+), NapsinA(+), p40(-), Ki-67(30%+).

1.3 DNA 测序

第1次CT引导下经皮肺穿刺活检DNA测序结果为EGFR基因第19外显子缺失突变, EGFR基因第

18外显子、第20外显子、第21外显子均未检测到突变。第2次检测EGFR基因18外显子缺失突变, 合并EGFR基因第20外显子T790M突变。

1.4 病理诊断

第1次CT引导下经皮肺穿刺活检: 腺癌; 免疫组织化学示: CK(+), TTF(+), PD-1(个别+), Ki-67(15%+), Syn(-), CD56(-), CgA(-), CK7(+), CK8/18(+). 第2次CT引导下经皮肺穿刺活检: 符合腺癌; 免疫组织化学示: CK(+), TTF(+), NapsinA(+), p40(-), Ki-67(30%+).

2 讨论

NSCLC是全球范围内与癌症相关死亡的主要原因^[4]。目前根据肺癌细胞生物学特性选择化疗或分子靶向药物的“个体化治疗”已成为提高疗效、减少不良反应的研究方向, 其中以第2代EGFR-TKIs为代表的靶向药物在肺癌的治疗上取得了优异的疗效^[5]。EGFR基因的体细胞突变, 例如第19外显子的框内缺失和点突变L858R, 对第1代和第2代EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼)有良好反应。研究^[6]指出: 第2代EGFR-TKIs尽管显著延长了EGFR敏感突变肺癌患者的生存时间, 但其治疗肺癌遭遇“瓶颈”——继发耐药, 大部分第2代EGFR-TKIs治疗有效的患者在1年左右产生耐药性。具有第2次的靶向疗法已彻底改变了具有敏感EGFR突变的晚期NSCLC患者的治疗模式。第1代非共价药物(如吉非替尼、厄洛替尼和艾克替尼)和第2代共价药物(阿法替尼和达科替尼)对于具有敏感EGFR突变的患者, 显示出更高的疗效、更低的毒性和更长的生存获益^[5]。但是, 获得性抵抗的出现是不可避免的, 已经发现了普遍的抗药性机制, 其中获得性T790M突变最为普遍, 发生率为50%^[7]。

本例患者于2017年11月21日第1次CT引导下经皮肺穿刺确诊肺腺癌, 2017年11月25日基因检测示EGFR基因第19外显子缺失突变后, 于2017年11月29日开始服用吉非替尼, 服药期间复查CT发现右上肺结节较前增大, 于2018年11月22日第2次CT引导下经皮肺穿刺活检结果示肺腺癌, 基因检测示EGFR基因18外显子缺失突变, 合并EGFR基因第20外显子T790M突变, 遂停用吉非替尼, 2018年12月4日开始服用奥希替尼至今未出现耐药。患者1年左右开始出现吉非替尼耐药, 与Rosell等^[8]的研究结果一致, 发现耐药后又一次进行肺穿刺活

检以及基因检测发现EGFR基因第20外显子T790M突变, 继续服用奥西替尼进行靶向治疗至今未出现疾病进展。对于那些获得性T790M突变的患者, 奥西替尼显著延长了患者的生存时间。奥希替尼是一种不可逆的第三代抑制剂, 选择性地与T790M突变结合, 已成为那些先前对具有获得性T790M突变肺癌患者的标准治疗手段。

参考文献

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
2. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(6): 2070-2075.
3. 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.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
5. Wu YL, Cheng Y, Zhou XD, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
6. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 1): i10-i19.
7. 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.
8. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating, EGFR, mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(5): 435-444.

本文引用: 叶贯超, 齐宇, 宋亚男, 韩露, 刘亚飞, 董博, 吴春莉, 张春歆. 奥希替尼治疗获得性表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药T790M突变肺腺癌晚期1例[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 516-520. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.042

Cite this article as: YE Guanchao, QI Yu, SONG Yanan, HAN Lu, LIU Yafei, DONG Bo, WU Chunli, ZHANG Chunyang. Osimertinib in treatment of a T790M mutation advanced lung adenocarcinoma patient with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 516-520. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.042