

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.008

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210713.1317.009.html>(2021-07-14)

# NGS 引导下的奥希替尼耐药肺腺癌 1 例报道\*

何婷婷,王玉波,付明<sup>△</sup>

(中国人民解放军陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨下一代测序(NGS)引导下奥希替尼耐药后的肺腺癌患者的诊治,在临床工作中探索个体化全程管理方案。**方法** 回顾性分析 1 例经过多次动态 NGS 检测的奥希替尼耐药肺腺癌患者的临床资料,对目前奥希替尼耐药的肺腺癌研究进展进行文献复习。**结果** 经过多次动态基因检测,先后发现 MET 扩增、EGFR C797S 突变,针对性选用相应靶向药物治疗后取得较好疗效。**结论** 靶向治疗患者前应进行动态基因检测,个体化指导下一步治疗。

**[关键词]** 奥希替尼;耐药;下一代测序;肺腺癌;个体化治疗  
**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3454-03

## Diagnosis and treatment of a case of osimertinib resistant lung adenocarcinoma guided by NGS\*

HE Tingting, WANG Yubo, FU Ming<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Army Characteristic Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnosis and treatment of osimertinib-resistant lung adenocarcinoma patients guided by next-generation sequencing (NGS), and to explore individualized whole-process management programs in clinical work. **Methods** The clinical data of a patient with osimertinib-resistant lung adenocarcinoma who had undergone multiple dynamic NGS tests were retrospectively analyzed, and the current research progress of osimertinib-resistant lung adenocarcinoma was reviewed. **Results** After several times of dynamic gene tests, MET amplification and EGFR C797S mutation were successively found, and the corresponding targeted drugs were selected for treatment and achieved a good curative effect. **Conclusion** Dynamic genetic testing should be undergone before targeted therapy for the next step of treatment.

**[Key words]** osimertinib; drug resistance; NGS; lung adenocarcinoma; individualized therapy

奥希替尼已在临床广泛应用,为晚期肺腺癌患者带来了较多临床获益,但耐药仍不可避免。其耐药机制仍在探索阶段,下一代测序(next-generation sequencing, NGS)为奥希替尼耐药后患者的个体化治疗提供了更精准的指导。本文报道了 1 例晚期肺腺癌患者在奥希替尼耐药后经多次动态基因检测,根据不同检测结果,先后采用不同治疗方案取得临床获益的案例。

### 1 临床资料

患者,男,54 岁,因“咳嗽、咳痰、喘累半月”于 2015 年 6 月 26 日到本院就诊。入院前半月患者无明显诱因出现咳嗽、咳白色泡沫痰,伴上坡时喘累。当地医院胸部 CT 发现右下肺基底段占位,双侧肺门、纵隔及双侧锁骨上窝淋巴结肿大。为求进一步诊治到本院就诊。既往吸烟 20 余年,1 包/天。入院后查体:

左锁骨上窝可扪及肿大淋巴结,约 1.5 cm×1.5 cm 大小,质硬,活动度可,无压痛,余未见异常体征。胸部 CT 检查示:右下肺片块状致密影(3.0 cm×4.0 cm)。血清癌胚抗原:24.77 μg/L。行 CT 引导下右下肺经皮肺穿刺活检术,病理诊断:肺浸润性腺癌;左锁骨上淋巴结活检,病理诊断:转移性腺癌。PET-CT 提示:(1)右下肺周围型肺癌(SUV<sub>max</sub> 17.28,最大直径 3.2 cm);(2)左锁骨上窝淋巴结(SUV<sub>max</sub> 3.24)、左侧纵隔淋巴结转移(SUV<sub>max</sub> 5.85);(3)右侧第 4 肋骨、腰 2/5 椎体及坐骨转移(SUV<sub>max</sub> 7.11)。最终诊断:右下肺腺癌(T2N3M1 IV 期)、双侧锁骨上窝及纵隔淋巴结转移、多处骨转移。基因检测[扩增阻滞突变系统(ARMS)法,肺组织]提示:EGFR 19 外显子缺失突变(19 exon deletion mutation, 19del)。患者于 2015 年 7 月开始服用吉非

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81702291)。 作者简介:何婷婷(1991—),主管护师,本科,主要从事呼吸系统疾病的临床研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: fuming416@163.com。

替尼(250 mg/d),治疗 1 个月后复查胸部 CT 提示病灶缩小。血清癌胚抗原:14.33 μg/L。吉非替尼最佳疗效为部分缓解(partial response,PR)。患者诉咳嗽、喘累症状均明显缓解。2016 年 7 月患者突发呼吸困难,并迅速加重。当地医院诊断为“Ⅰ型呼吸衰竭”,转至本院呼吸重症监护室(RICU)后行无创呼吸机辅助呼吸。复查胸部 CT 提示肺部病灶明显增大。血清癌胚抗原升高至 38.88 μg/L。抽血行 NGS 提示:EGFR 19del(丰度:5.24%),EGFR T790M(丰度:6.27%)。患者自购 AZD9291(印度版,80 mg/d)治疗,服用第 3 天自觉呼吸困难症状明显缓解,缺氧症状改善,转出 RICU。用药 1 个月后,复查胸部 CT 提示肺部病灶明显缩小。口服 AZD9291 4 个月后复查胸部 CT 提示病灶明显增大。患者自述无明显不适。再次行血液 NGS 仍提示:EGFR 19del、EGFR T790M 阳性。2016 年 10 月更换为正版奥希替尼(80

mg/d)。服药 1 个月后复查胸部 CT 提示右肺病灶明显缩小。癌胚抗原降至 14.56 μg/L。2017 年 4 月患者复查胸部 CT 提示病灶再次增大。血液 NGS 提示:EGFR 19del(丰度:2.87%),EGFR T790M(丰度:0.22%)、c-MET 扩增( $C_n=2.33$ )。血清癌胚抗原升高至 21.81 μg/L。遂采用克唑替尼(250 mg/d,2 次/天)联合奥希替尼(80 mg/d)治疗。门诊定期复查胸部 CT 等检查,最佳疗效达 PR。2017 年 10 月患者因复查胸部 CT 再次提示病灶进展。血检 NGS 提示:EGFR 19del(丰度:2.62%)、EGFR T790M(丰度:3.51%)、EGFR L718Q(丰度:2.83%)、EGFR C797S 错义突变(与 T790M 呈顺式,丰度:0.54%)。行 AP26113 联合西妥昔单抗治疗 1 个月后复查胸部 CT 提示病灶稍缩小(影像学变化见图 1);后患者因自身经济原因拒绝继续治疗,自服中药,2 个月后病情呈爆发式进展死亡。

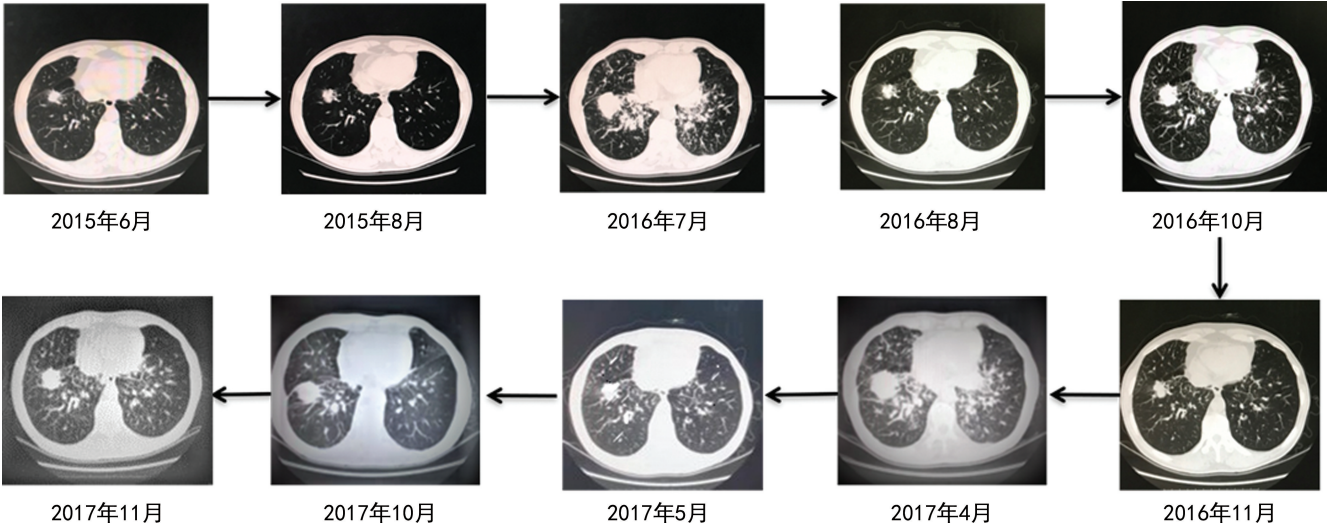


图 1 患者胸部 CT 图像

2 讨 论

第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)奥希替尼能够克服一、二代 EGFR-TKI 治疗 9~13 个月后因 EGFR T790M 所致的获得性耐药,安全性好<sup>[1]</sup>。且一线治疗 EGFR 敏感突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的无进展生存期(progression-free survival,PFS)获益更大<sup>[2]</sup>。但奥希替尼的耐药给临床带来了新挑战,随着对耐药机制的不断探索,多靶点联合治疗应用于临床。

MET 扩增是奥希替尼的耐药机制之一,约占耐药机制的 15%~19%<sup>[3]</sup>。克唑替尼通过抑制 MET 激酶与 ATP 的结合及结合之后的自身磷酸化,可克服 MET 扩增导致的获得性耐药<sup>[4]</sup>。笔者前期研究证实,克唑替尼联合奥希替尼对 MET 扩增相关奥希替尼耐药的 NSCLC 患者获益<sup>[5-6]</sup>。2020 年 ASCO 大会报道了沃利替尼、特泊替尼、卡马替尼 3 种新型

MET 抑制剂在 MET 14 号外显子跳跃突变晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性,三者客观缓解率(objective response rate,ORR)接近,沃利替尼在疾病控制率(disease control rate,DCR)和 PFS 方面表现更优,分别达到 95.1%、9.7 个月<sup>[7-9]</sup>。TATTON 研究中,沃利替尼联合奥希替尼治疗三代 EGFR-TKI 耐药后出现 MET 扩增患者的 ORR 为 30%,中位 PFS 为 5.4 个月<sup>[10]</sup>。沃利替尼已向国家药监局提交上市申请,预计今年上市。特泊替尼和卡马替尼已在 国外上市。期待后续更多的新药物攻克 MET 扩增相关 EGFR-TKI 获得性耐药难题。

EGFR C797S 突变是奥希替尼最常见的耐药机制之一,约占奥希替尼二线治疗耐药机制的 10%~26%<sup>[1]</sup>。其表现为 3 种类型:单纯 EGFR C797S 突变、EGFR C797S/T790M 顺式突变及 EGFR C797S/T790M 反式突变。其中 EGFR C797S/T790M 顺式突变最常见,表现为 EGFR C797S 与 T790M 同时出现,且位于相同等位基因<sup>[11]</sup>。布加替尼作为一种新型

双靶点 ALK-EGFR 抑制剂,对 EGFR 19del/T790M/C797S 3 种突变体细胞有效,与 EGFR 单抗联用有协同作用<sup>[12]</sup>。已有文献报道,布加替尼联合西妥昔单抗治疗 EGFR C797S/T790M 顺式突变相关奥希替尼耐药 NSCLC 患者取得较化疗更长的 PFS<sup>[13]</sup>。也有个案报道证实了上述结论<sup>[14]</sup>。

仿制药因其价格低廉,受到部分患者青睐。但其未经过基础试验和临床试验验证其安全性和有效性,且无国内相关行政监管,纯度及疗效并不确切。购买途径及运输方式等也无保障。医务人员应指导患者选择正规、合法、安全的药物,给予精准靶向治疗。

奥希替尼耐药是值得关注的临床问题,其中 c-MET 扩增、EGFR C797S 突变是其常见的耐药机制。靶向治疗患者应进行动态基因检测,了解耐药机制,指导下一步治疗选择。NGS 检测可选择液体活检,便于动态了解基因变化。我们可在 NGS 引导下针对晚期肺腺癌患者不同基因分型开展相应的治疗模式,在精准治疗基础上探索出个体化全程管理方案。

### 参考文献

[1] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.

[2] SORIA J C, 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.

[3] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9):725-737.

[4] 刘东, 王玉波. MET 扩增与非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的相关性[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(9):696-698.

[5] WANG Y, LI L, HAN R, et al. Clinical analysis by next-generation sequencing for NSCLC patients with MET amplification resistant to Osimertinib[J]. *Lung Cancer*, 2018, 118:105-110.

[6] WANG Y, TIAN P, XIA L, et al. The clinical efficacy of combinatorial therapy of EGFR-TKI and crizotinib in overcoming MET amplification-mediated resistance from prior EGFR-TKI therapy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 146:165-173.

[7] LU S, FANG J, LI X, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sar-

comatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 suppl):9519.

[8] PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET Exon 14 skipping mutations[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10):931-943.

[9] GROEN H J M, AKERLEY W L, SOUQUET P J, et al. Capmatinib in patients with MET-Ex14-mutated or high-level MET-amplified advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from cohort 6 of the phase 2 GEOMETRY mono-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 suppl):9520.

[10] SEQUIST L V, HAN J Y, AHN M J, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):373-386.

[11] ZHAO J, ZOU M, LV J, et al. Effective treatment of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-C797S by osimertinib, bevacizumab, and brigatinib combination therapy: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:5545-5550.

[12] UCHIBORI K, INASE N, ARAKI M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Nature Communications*, 2017, 8:14768.

[13] WANG Y, YANG N, ZHANG Y, et al. Effective treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR-activating mutation, T790M, and cis-C797S triple mutations by brigatinib and cetuximab combination therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8):1369-1375.

[14] WANG X, ZHOU L, YIN J C, et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR 19del/C797S/T790M triple mutations responds to brigatinib and anti-EGFR antibody combination therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):e85-88.