

- Mutational Analysis in 120 Individuals with Cornelia de Lange Syndrome and Evaluation of Genotype-Phenotype Correlations[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(4):610-623.
- [12] TERESA-RODRIGO M E, ECKHOLD J, PUISAC B, et al. Identification and Functional Characterization of Two Intronic NIPBL Mutations in Two Patients with Cornelia de Lange Syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8742939.
- [13] 于晓红, 张虎翼, 顾镜月, 等. 新生儿德朗热综合征一例[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(6): 419.
- [14] DOWSETT L, PORRAS A R, KRUSZKA P, et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(2): 150-158.
- [15] 文丹丹, 芦伟, 王敏. 新生儿德朗热综合征1例及基因分析[J]. *巴楚医学*, 2018, 1(1): 96-97.
- [16] SCHSTER D I. Modified Orticochea pharyngoplasty for the correction of a feeding problem associated with Cornelia de Lange syndrome[J]. *Ann Plast Surg*, 1988, 20(4): 331-332.
- [17] CAMERON T H, KELLY D P. Normal language skills and normal intelligence in a child with de Lange syndrome[J]. *J Speech Hear Disord*, 1988, 53(2): 219-222.
- [18] BECK B, FENGER K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome[J]. *Acta paedia-*

## 奥希替尼联合培美曲塞、贝伐珠单抗治疗EGFR19del/T790M/顺式C797S突变肺腺癌1例

张航<sup>1</sup>, 袁霞<sup>2\*</sup> (1. 中山大学附属惠州医院, 广东惠州 516000; 2. 惠州中心人民医院肿瘤内科, 广东惠州 516000)

**摘要:** 报道1例晚期肺腺癌患者奥希替尼治疗后耐药, 基因检测示EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变, 联合使用奥希替尼、培美曲塞、贝伐珠单抗治疗有效。

**关键词:** 肺腺癌; 表皮生长因子受体; 奥希替尼; 培美曲塞; 贝伐珠单抗

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0770-03

### Successful treatment of combined osimertinib, pemetrexed and bevacizumab in a case of lung adenocarcinoma with EGFR 19del/T790M/cis-C797S mutation

ZHANG Hang<sup>1</sup>, YUAN Xia<sup>2\*</sup> (1. Affiliated Huizhou Hospital, Sun Yat-Sen University; 2. Department of Oncology, Huizhou Municipal Central Hospital; Huizhou 516000, China)

**Abstract:** One patient with advanced lung adenocarcinoma developed osimertinib resistance. After repeated genetic testing revealed EGFR 19del/T790M/cis-C797S mutation, the patient was successfully treated with combined osimertinib, pemetrexed and bevacizumab.

**Key words:** lung adenocarcinoma; EGFR; osimertinib; pemetrexed; bevacizumab

晚期非小细胞肺癌EGFR-19del第一代EGFR-TKI耐药后出现T790M突变主要续贯口服甲磺酸奥希替尼治疗, 但不可避免再次出现耐药。对于奥希替尼二线治疗失败后19del/T790M突变仍存在, 且与C797S突变成顺式结构的晚期NSCLC, 无论是单用第三代EGFR-TKIs或者联合使用第一代EGFR-TKIs

均无获益。而表达C797S突变的耐药细胞中, 有85%与T790M呈顺式结构。由于目前针对C797S耐药突变的第四代药物尚在研发阶段, 因此对这类人群后续有效治疗方法的探索至关重要。近期, 我们采用奥希替尼联合培美曲塞及贝伐珠单抗治疗EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变的晚期肺腺癌1例, 效果满意, 现报道如下。

#### 1 病例资料

患者女, 51岁。因“体检发现右侧胸腔积液”于2017年2月入院。胸水病理提示肺腺癌, 完善胸腹

收稿日期: 2020-05-07; 修订日期: 2020-09-17

作者简介: 张航(1996-), 女, 在读硕士研究生

通信作者: 袁霞(1971-), 主任医师, 教授, 硕士生导师, E-mail: yuaxia71@hotmail.com

CT、颅脑MRI等检查,临床诊断:右肺腺癌多发转移(肺、胸膜、肋骨、脑、肝IV期)。2017年3月中山大学肿瘤防治中心胸水EGFR基因突变检测:19号外显子缺失突变。予口服“埃克替尼125 mg每天3次”治疗12个月,期间我院复查CT均示疗效评价PR。2018年1月患者因“反复发热20余天”至东莞市人民医院就诊,行CT检查示:右中叶肿块、右肺上叶肿块较前增大。肝S6、S7见一新发团块,大小约69 mm×71 mm,考虑肝脓肿。行脓肿穿刺引流及抗感染等治疗后,仍反复发热,复查示肝病灶变化不明显。2018年3月行经皮肝穿刺活检,病理提示肺腺癌肝转移。肝组织基因检测:EGFR19del/T790M突变。提示第一代EGFR-TKI耐药。遂予停药“埃克替尼”,改服“奥希替尼80 mg每天1次”治疗。服药后患者体温逐渐降至正常。期间于中山大学肿瘤防治中心复查CT示疗效评价均为PR,且我院颅脑MR示脑转移瘤消失。2019年6月26日我院复查CT示肺病灶增大,疗效评价PD。患者要求继续口服奥希替尼治疗。2019年8月1日中山大学肿瘤防治中心再次行右肺上叶病灶组织基因检测:EGFR19del/T790M/顺式C797S突变。进一步证实奥希替尼耐药。2019年8月我院复查CT示肺病灶继续增大,疗效评价PD。针对EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变的NSCLC患者后续治疗尚无指南推荐方案,考虑奥希替尼对脑转移有独特优势,且患者奥希替尼治疗后脑转移瘤消失,故于2019年9月改予“奥希替尼80 mg每天1次+培美曲塞500 mg D1+贝伐珠单抗300 mg D1”方案治疗,第1程治疗结束后患者出现IV°骨髓抑制,第2程后予预防性升白处理后未再出现明显骨髓抑制。共治疗12疗程,期间我院复查CT示疗效评价均为PR。

## 2 讨论

NCCN非小细胞肺癌临床实践指南2019年1版首选推荐奥希替尼作为EGFR突变阳性晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗方案。而2019年8月奥希替尼亦在中国获批一线用药。在临床前期肺癌脑膜转移动物模型上,奥希替尼对颅内病灶的控制远远优于一代厄洛替尼和吉非替尼,并在一代TKI耐药后模型上能发挥作用,提示奥希替尼对控制CNS转移具有潜在的疗效<sup>[1]</sup>。梁平等<sup>[2]</sup>在奥希替尼对肺癌脑转移疗效的系统评价中指出:与单纯化疗或其他TKI抑制剂相比,奥希替尼相对于其他治疗方案的对照组将脑转移进展的风险显著降低,明显延长了

mPFS、mOS, DCR、ORR的增高,且不良反应较低。此例患者初诊时便发现脑转移,无头晕、头痛等不适,属无症状脑转移,未予行脑部放疗。本病例确诊时间为2017年2月,奥希替尼还未在国内上市,更未在中国获批一线用药,故该患者为第一代EGFR-TKI耐药后续贯第三代EGFR-TKI,属于奥希替尼二线用药。患者服用奥希替尼5个月后复查颅脑MR示未见脑转移瘤显示,证实奥希替尼对肺癌脑转移疗效显著。患者第三代EGFR-TKI耐药后出现EGFR19del/T790M/顺式C797S突变,继续予口服奥希替尼,联合培美曲塞、贝伐珠单抗治疗,复查颅脑MR仍未见脑转移瘤,提示奥希替尼耐药后可能仍可通过血脑屏障发挥作用从而降低脑转移进展风险。

C797S突变是T790M阳性非小细胞肺癌患者奥希替尼耐药后最常见的突变。Niederst等<sup>[3]</sup>的临床前研究发现,表达C797S突变的耐药细胞中,有85%与T790M呈顺式结构。黄婕等<sup>[4]</sup>分享了1例一代EGFR-TKI联合三代EGFR-TKI有效治疗晚期T790M突变合并反式C797S突变肺腺癌的病例报道。但当T790M和C797S位于同一等位基因时(顺式),相关preclinical研究证实这部分患者无法从TKI治疗中获益,临床处理非常棘手。EAI045是第一个针对EGFR中T790M和C797S突变的变构TKI。体外研究发现,EAI045联合西妥昔单抗能显著抑制具有EGFR L858R/T790M/C797S突变的细胞系增殖,但对EGFR 19del/C797S/T790M突变导致的耐药无效<sup>[5]</sup>。而本例初诊时正是EGFR 19del突变。Brigatinib是ALK和EGFR抑制剂,对19del/T790M/C797S和L858R/T790M/C797S突变细胞系均有效,且对19del/T790M/C797S的敏感性更强,联合西妥昔单抗或帕尼单抗能提高其疗效<sup>[6]</sup>,但遗憾的是其抑制作用仅在小鼠模型中得到证实。盐酸安罗替尼作为一种新型小分子多靶点TK阻滞剂,能有效阻滞血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维生长因子受体(FGFR)及酪氨酸激酶等的表达,主要用于抗肿瘤血管形成及遏制肿瘤生长<sup>[7]</sup>。杨雳等<sup>[8]</sup>在安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌效果和安全性系统评价中指出,安罗替尼相比常规治疗或其他药物治疗,能明显延长mPFS、mOS,总体耐受较好。但考虑安罗替尼也不可避免出现耐药,且安罗替尼为多靶点酪氨酸激酶抑制剂,耐药后的治疗将更加棘手,故暂且将安罗替尼留作本例患者的后线治疗,以最大限度延长患者的生存时间。Onco-

prex是优化的TUSC2基因,而NSCLC缺乏肿瘤抑制基因TUSC2,该药封装在脂肪带正电荷的纳米微囊中,静脉注射靶向癌细胞,在DNA中插入野生型TUSC2基因取代有缺陷的TUSC2基因,引起癌细胞死亡。免疫基因治疗候选药物oncoprex联合酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼(erlotinib)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的Ⅱ期临床试验中期获阳性结果<sup>[9]</sup>,但尚未被FDA审批上市,更未进入中国市场。

综上,对于T790M突变合并顺式C797S突变导致的第三代EGFR-TKI耐药,临床处理棘手;对于EGFR 19del/C797S/顺式T790M突变导致耐药的處理更是难上加难。本例患者奥希替尼耐药后组织活检正是EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变,患者当时处于恶病质状态(Ht 150 cm, Wt 31 kg, BSA 1.16 m<sup>2</sup>),无法耐受铂类药物治疔,考虑奥希替尼对脑转移有独特优势,且本例患者奥希替尼治疔后脑转移瘤消失,因此选用奥希替尼联合培美曲塞及贝伐珠单抗作为该患者奥希替尼耐药后的治疔方案。经上述治疔后,患者恶病质状态明显改善,2、4、6、9程治疔后复查胸部及上腹部CT,病灶出现坏死性空洞,疗效评价均为PR。截至目前患者已接受上述方案治疔12疗程,无进展治疔时间达7月余,尚未到达治疔终点,提示疗效显著。

观察EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变肺腺癌患者接受奥希替尼联合培美曲塞及贝伐珠单抗治疔的不良反应。第1程治疔后患者出现Ⅳ°骨髓抑制,予层流床隔离、升白、美罗培南抗感染等处理后可恢复正常,未见明显胃肠道不良反应,未出现血压增高,肝肾、凝血功能均未见异常。第2程始予化疔后预防性升白处理,未出现明显骨髓抑制,无头晕、头痛,无瘙痒、皮疹,无恶心、呕吐,无腹痛、腹泻等不适。监测血压、肝肾功能、心电图等未见异常,安全性良好。

综上所述,对于晚期非小细胞肺癌奥希替尼二线治疔耐药后出现EGFR三突变(19del/T790M/顺式C797S突变)患者采取奥希替尼联合培美曲塞及贝伐

珠单抗治疔,疗效显著,不良反应轻微,患者可耐受,可为晚期NSCLC奥希替尼二线治疔失败后出现最常见突变的后续治疔提供新思路,并有助于保留奥希替尼延缓脑转移进展时间的优势。

#### 参考文献:

- [1] NANJO S, EBI H, ARAI S, et al. High efficacy of third generation EGFR inhibitor AZD9291 in aleptomeningeal carcinomatosis model with EGFR-mutant lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 3847-3856.
- [2] 梁平. 奥希替尼对肺癌脑转移疗效的系统评价[A]. 中国药学会医院药专业委员会. 第七届中国药学会医院肿瘤药大会论文集[C]. 中国药学会医院药专业委员会: 中国药学会, 2018: 10.
- [3] NIEDERST M J, HU H, MULVEY H E, et al. The allelic context of the c797s mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3924-3933.
- [4] 黄婕, 王震. 一代和三代EGFR-TKI联合用药有效治疔携带EGFR-T790M和反式C797S的肺腺癌[J]. *循证医学*, 2017, 17(4): 211-212.
- [5] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR(C797S)resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129-132.
- [6] 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]. *Nat Commun*, 2017(8): 14768.
- [7] 王丽. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J]. *上海医学*, 2017(14): 122-125.
- [8] 杨雳, 何杰, 任召强, 等. 安罗替尼治疔晚期非小细胞肺癌效果和安全性Meta分析[J/OL]. *中国医药*, 2020(4): 542-546.
- [9] 黄世杰. 免疫基因治疔候选药物联合酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼治疔晚期非小细胞肺癌的Ⅱ期临床试验中期获阳性结果[J]. *国际药理学研究杂志*, 2017, 44(3): 239.