

非小细胞肺癌 EGFR 20 外显子插入突变 1 例并文献复习

薛欣¹, 岳青芳², 姚俊涛³

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院, 陕西 西安 710068;

3. 西安交通大学附属陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710061

摘要: 肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率及死亡率都位居首位,非小细胞肺癌(NSCLC)占绝大多数。其中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变是 NSCLC 的主要驱动基因之一,因此表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的出现,给携带 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者治疗带来了新的生存奇迹。但一些特殊类型的 EGFR 基因突变如 20 外显子插入突变(EGFR 20ins)的患者却通常对第 1 代和第 2 代 TKIs 相对不敏感。目前对于 EGFR 20ins 的肺癌患者,还没有成熟的分子靶向药物。本文报道 1 例非小细胞肺癌 EGFR 20ins 的病例来总结探讨此类疾病的临床诊治经验。

关键词: 20 外显子插入突变; 肺癌; 靶向治疗; 表皮生长因子受体

中图分类号: R734.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)06-0806-05

Epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutation: a case report and literature review

XUE Xin*, YUE Qing-fang, YAO Jun-tao

*Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Corresponding author: YAO Jun-tao, E-mail: 1278748172@qq.com

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world. Incidence rate and mortality rate are the highest in China. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the majority. Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation is one of the main driving genes of NSCLC. Therefore, the emergence of EGFR-(tyrosine kinase inhibitors) TKIs brings a new survival miracle to NSCLC patients with EGFR gene mutation. However, some special types of EGFR gene mutations, such as exon 20 insertion mutation (20ins), are generally not sensitive to the first and second generation TKIs. At present, there is no mature molecular targeted drug for EGFR 20ins in lung cancer patients. A case of NSCLC with EGFR 20ins was reported in this paper.

Keywords: Exon 20 insertion mutation; Lung cancer; Targeted therapy; Epidermal growth factor receptor

Fund program: General projects of Shaanxi Provincial Natural Fund (2019JM-563)

1 临床资料

患者,女,68岁,2018年10月因“腰痛2个月”入院。既往“糖尿病史”10余年,无吸烟、饮酒史,余无特殊。行腰椎MRI:腰1、2椎体内及附件内多发异常信号影,考虑多发转移性病变可能;胸部CT(图1):右肺上叶纵隔旁软组织影(2.8 cm × 2.1 cm × 2.5 cm)并双肺结节,新生物并肺内转移;支气管镜

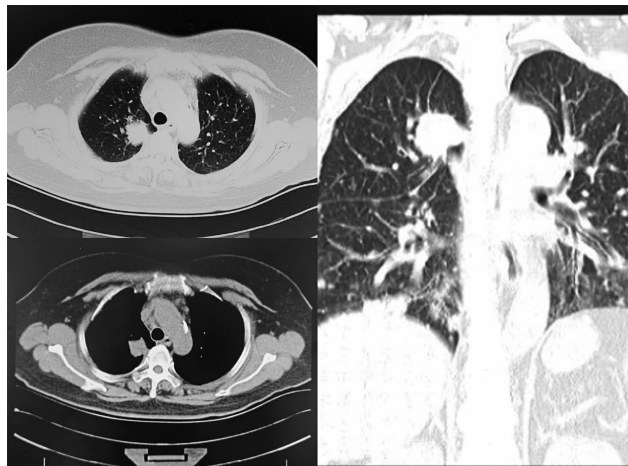
检查病理活检:右肺上叶尖段非小细胞肺癌,倾向腺癌,基因检测:表皮生长因子受体(EGFR)基因20外显子插入突变(p. A767_V769dup),RET基因同义突变;临床分期:cT4N2M1,IV期。患者腰痛明显,于2018年11月行腰椎放疗10次后腰痛缓解。后于2018年11月至2019年4月行贝伐珠单抗+培美曲塞+奈达铂全身化疗6周期,期间出现IV度骨髓抑制并高血压,对症处理后好转,2019年5月外院复查胸部CT:肺部病灶较前增多,考虑病情进展,于2019-

05-10 行贝伐珠单抗 + 白蛋白紫杉醇二线化疗, 化疗后出现IV度骨髓抑制, 对症处理后好转。2019-06-13 复查胸部 CT (图 2): 右肺上叶纵隔旁软组织影 (1.8 cm × 1.9 cm) 较前缩小, 余肺内结节减少、缩小。因不能耐受化疗, 于 2019-06-11 开始口服波奇替尼每日 8 mg, 服药期间出现口腔溃疡、躯干及颜面部皮疹、手足脱皮, 于 2019-07-21 停药。2019-07-23 复查胸部 CT: 右肺上叶纵隔旁软组织影较前变化不显著, 余肺内结节增大、增多。后因患者拒绝一切抗肿瘤治疗, 在家口服中药治疗。2019-09-11 查胸部 CT (图 3): 右肺上叶纵隔旁软组织影较前增大, 余肺内结节增多、部分增大; 于 2019-09-12 开始口服奥西替尼 80 mg/d + 安罗替尼 8 mg/d, 每口服 2 周停 1 周, 期间出现血小板降低, 遂于 2019-10-29 改为每口服 1 周停 1 周。2019-10-13 胸部 CT (图 4): 右肺上叶纵隔旁软组织影较前略缩小; 2019 年 11 月胸部 CT: 右肺上

叶纵隔旁软组织影较前略增大; 再次行基因检测仍为 EGFR 基因 20 外显子插入突变 (p. A767_V769dup), 于 2019-12-12 改为每口服 2 周停 1 周, 2020-01-07 自行停用奥西替尼, 外购 TAK-788 160 mg/d + 安罗替尼 8 mg/d, 每口服 2 周停 1 周, 2020-03-16 查胸部 CT 示: 右肺多发团片状组织密度影较前病变范围略增大, 双肺多发结节影较前变化不著。2020-04-13 因气短行胸部 CT 检查示: 右肺上叶纵隔旁软组织影并双肺多发结节较前增大、增多, 双肺纹理增重并渗出, 双侧胸腔积液, 双侧胸膜略增厚。给予胸腔置管等对症处理后最终因呼吸衰竭于 2020-04-26 死亡。该患者具体治疗情况见图 5。

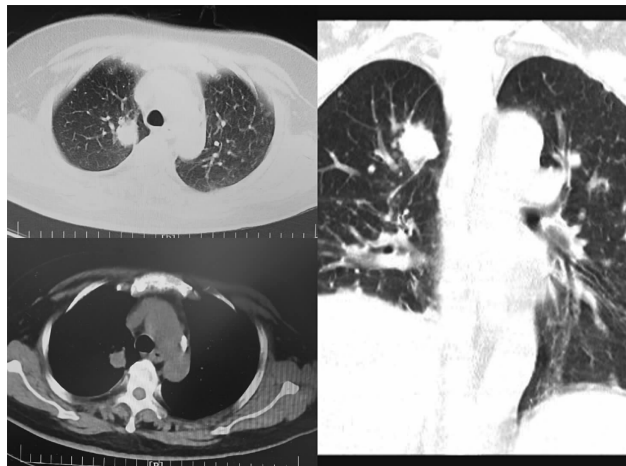
2 讨论

EGFR 的突变主要发生在 TK 区域的前四个外显子中 (18-21 外显子), 主要有三种类型, 占突变总数



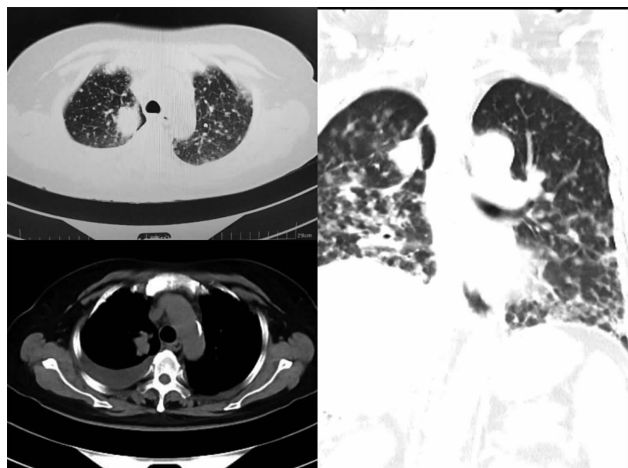
注: 右肺上叶纵隔旁软组织影 (2.8 cm × 2.1 cm × 2.5 cm) 并双肺结节, 新生物并肺内转移。

图 1 2018-10-29 胸部 CT



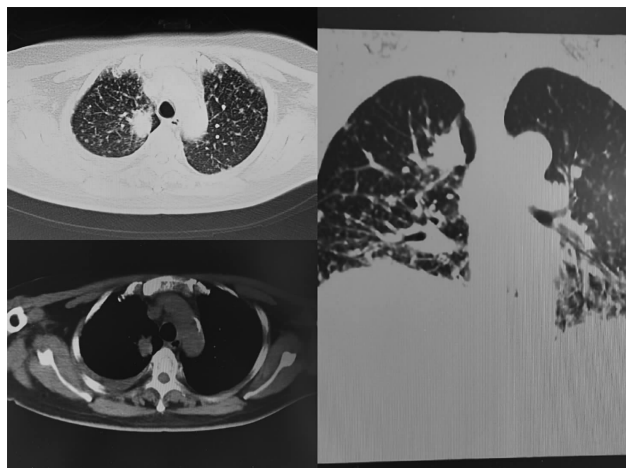
注: 右肺上叶纵隔旁软组织影 (1.8 cm × 1.9 cm) 较前缩小, 余肺内结节减少、缩小。

图 2 患者化疗 6 周期后 2019-06-13 复查胸部 CT



注: 右肺上叶纵隔旁软组织影 (1.8 cm × 1.9 cm) 较前增大, 余肺内结节增多、部分增大。

图 3 2019-9-11 复查胸部 CT



注: 右肺上叶纵隔旁软组织影较前略缩小。

图 4 患者口服奥西替尼 + 安罗替尼后 2019-10-13 复查胸部 CT

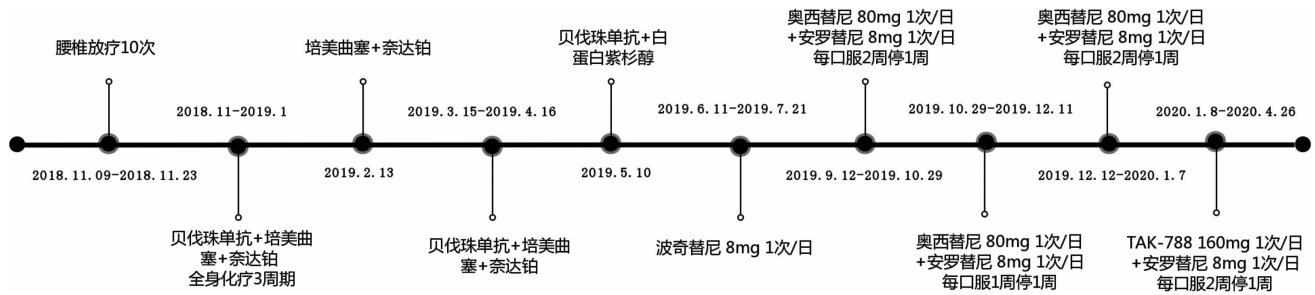


图5 患者具体治疗情况

的95%,包括框内缺失(通常伴有19外显子内的错义突变)、框内重复和/或20外显子的插入以及 α 循环(21外显子)中的单个错义突变L858R,20外显子插入突变仅次于19外显子缺失和L858R点突变^[1],约占肺癌中EGFR突变的4%~10%,在不吸烟者、女性和腺癌组织学中更为常见^[2],其中19外显子缺失和21外显子L858R点突变称为敏感突变,对EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗反应良好^[3]。

2.1 EGFR-TKIs在EGFR 20ins非小细胞肺癌中的靶向治疗 大多数研究报道EGFR 20ins除A763_Y764insFQEA外,对一代及二代EGFR-TKIs敏感性较差^[4]。

2.1.1 第1代EGFR-TKIs 既往针对存在此类罕见突变的患者,大多数专家建议可参考同EGFR野生型等无驱动基因突变患者治疗方案。Naidoo等^[5]报道此类患者接受含铂双药化疗的客观缓解率(ORR)为63%,中位治疗失败时间(TTF)为6个月。Oxnard等^[6]报道17例EGFR 20ins患者接受联合化疗,ORR为58%,中位TTF为5.9个月。Xu等^[7]研究中显示EGFR 20ins突变患者在服用第1代EGFR-TKIs的ORR和中位无进展生存期(PFS)分别为8.3%和2.0个月。这表明第1代EGFR-TKIs可能是一个无效的治疗选择。本例患者接受一线全身化疗后PFS约为6个月,与上述相关报道一致。

2.1.2 第2代EGFR-TKIs Yang等^[8]团队报道了在23例EGFR 20ins的NSCLC患者中,只有2例(8.7%)患者出现了客观的应答,中位PFS只有2.7个月,中位OS为9.2个月。而在Cai等^[9]报道了1例EGFR 20ins变中A767delinsASVD的病例,接受阿法替尼40 mg/d治疗,PFS为7.4个月,此例阿法替尼的成功治疗可能为EGFR 20ins罕见突变位点A767delinsASVD提供新的治疗选择。有报道在EGFR 20ins的NSCLC患者中EGFR-TKIs加入西妥昔单抗的抗肿瘤活性,这是一种嵌合的人鼠抗EGFR的IgG1单克隆抗体,该单克隆抗体与EGFR的细胞外区域高度结合,部分阻断EGFR配体结合结构域和空

间阻碍二聚化结构域的暴露,从而减少两个单体EGFR相互对接,减弱二聚化依赖的EGFR活性^[10-11]。Wheler等^[12]以厄洛替尼为基础联合西妥昔单抗对15名EGFR突变型和24名EGFR野生型NSCLC患者进行了治疗,20% EGFR突变患者和26%野生型患者达到稳定疾病(SD)6个月。进一步表明在NSCLC患者中EGFR TKIs合理的联合EGFR单克隆抗体方案治疗EGFR 20ins可能是有必要的。

2.1.3 第3代EGFR-TKIs Hirano等^[13]体外比较了第1代、第2代和第3代EGFR-TKIs在外源表达突变型或野生型EGFR的肺癌细胞系和Ba/F3细胞中的效力,结果对于EGFR 20ins的亚型Y764_V765insHH、A767V769dupASV和D770_N771insNPG,奥西替尼具有更高的突变特异性,其中奥西替尼对这些EGFR 20ins的半抑制浓度(IC₅₀值)比经典的EGFR突变的IC₅₀值高10至100倍,因此对治疗EGFR 20ins的肺癌患者可能需要更高浓度的奥西替尼。Piotrowska等^[14]报道一例EGFR 20ins(S768_D770dup)突变的晚期NSCLC患者,对每日口服160 mg的奥西替尼有反应,在服用5个月后仍感觉良好。van Veggel等^[15]报道了17例EGFR 20ins的NSCLC患者口服奥西替尼80 mg/d,ORR为5%,中位PFS为3.7个月。在Fang等^[16]团队研究中有6例EGFR 20ins患者接受奥西替尼80 mg/d治疗,4例(67.7%)患者达到PR,2例达到SD,DCR为100%。本例患者在服用波奇替尼出现不良反应后改服用奥西替尼80 mg/d联合多靶点TKI安罗替尼8 mg/d,每口服2周停1周,其临床获益PFS约为4个月,与上述病例报道基本一致。

2.2 波奇替尼 原名HM781-36B,是一种共价、更小、不可逆的EGFR和HER2外显子20插入的有效抑制剂,其具有更大的灵活性,能够消除20外显子插入突变所产生的空间变化,并更紧密地与药物结合袋结合^[17-19]。Jacquelyne团队^[17]研究发现,在体外实验中带有EGFR 20ins突变体的细胞系中,与EGFR T790M突变体相比,EGFR 20ins对波奇替尼的敏感

性高 65 倍,并提供了在 GEMM 和异种移植模型中,波奇替尼在 4 周内使肿瘤减少 80%,在 10 d 内使肿瘤减少 50% 的临床数据。表明与 EGFR T790M 突变的患者相比,EGFR 20ins 的患者可能从波奇替尼治疗中获得更大的临床益处。由 Robichaux 等^[20]启动的针对该人群的波奇替尼 II 期试验(NCT03066206),其中在组织和(或)血浆中检测到 ERBB2 20ins 的患者每日口服 16 mg,截至 2019 年 7 月,12 例患者中有 10 例出现进展,中位 PFS 为 5.6 个月,所有纳入研究的患者均为 Y772dupYVMA 或 G778dupGSP 插入,8 例患者发生 3~4 级不良反应,主要为皮疹(58%)和腹泻(17%)。本例患者口服波奇替尼 8 mg/d 1 个月期间出现口腔溃疡、躯干及颜面部皮疹、手足脱皮,考虑患者因不能耐受其不良反应停药。

2.3 TAK-788 又名 mobocertinib,原名 AP32788,是新一代 TKI,通过对 EGFR 活性位点的 Cys797 残基的共价修饰不可逆地结合 EGFR。有研究发现在使用含有 EGFR 20 外显子插入的 PDX 的小鼠模型和含 HER2 20 外显子插入的 Ba/F3 细胞的荷瘤小鼠中观察到肿瘤消退和 EGFR 信号的抑制^[19]。基于临床前研究的有前景的数据,其首个人类临床试验 NCT02716116 已于 2016 年开始,且初步结果令人鼓舞。其中 28 例患者中有 12 例为疾病缓解,86% 的患者得到了疾病控制,ORR 为 43%,中位 PFS 为 7.3 个月。与其他 EGFR-TKIs 类似,常见的不良事件是腹泻(85%)、皮疹(36%)、恶心(43%)、呕吐(29%)、食欲下降(25%)和口炎(18%)^[21]。针对此例患者自行外购 TAK 788 160 mg/d 联合安罗替尼 8 mg/d,2 个月后疾病进展。

2.4 luminespib luminespib,原名 AUY922,是一种热休克蛋白 90 (HSP90) 抑制剂,HSP90 是与多种细胞蛋白(包括 EGFR)相互作用的伴侣蛋白,保护细胞蛋白不被泛素-蛋白酶体系统降解,该系统被驱动癌基因(如 EGFR 突变体)和细胞周期蛋白所吸收,luminespib 则通过抑制肿瘤细胞和过表达的癌蛋白发生错误折叠,降解 EGFR 20ins 下游靶点并诱导细胞凋亡^[19,21]。Jorge 等^[21]报道了在一项每周 70 mg/m² luminespib 的针对 EGFR 20ins 的 NSCLC 患者的临床试验(NCT01854034)。在 II 期研究中,所有 EGFR 突变的 NSCLC 患者中,超过 15% 患者的影像学提示有反应,这些患者的不良事件可以耐受,其中大多数病例中有轻度的视觉相关障碍。并报道了在该实验中的一例临床参与者(NCT01124864),女性,79 岁,无吸烟史,患有复发性肺腺癌并有肺内及远处转移,口服

埃洛替尼 150 mg/d 初始治疗无效,并在 1 个月进展,随后接受 70 mg/m² 每周的 luminespib 静脉注射,在继续治疗 18 周后,影像学提示疾病进展。随后 Piotrowska 等^[22]报道了该项临床试验结果,29 例 EGFR 20ins 肺癌患者中有 5 例出现了部分反应,ORR 为 17%,DCR 为 38%,中位 PFS 和 OS 分别为 2.9 个月和 13 个月,其中 4 例患者接受 luminespib 治疗超过 1 年,这些临床数据表明 luminespib 潜在的持久益处和耐受性。luminespib 目前还没有得到批准,HSP90 抑制剂有望在 EGFR 20ins 突变的非小细胞肺癌中进行进一步的临床试验。

2.5 JNJ-6372 相关研究表明,EGFR 抑制后,癌基因依赖通路通过旁路信号的代偿性激活是获得性 EGFR-TKIs 耐药的另一机制。在使用 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC 中,约 5%~20% 的 NSCLC 观察到 MET 癌基因的局灶性扩增,MET 癌基因的扩增导致 PI3K 和 Akt 的过度激活,磷酸化了下游的 ERBB3,绕过 EGFR-TKIs 对该通路的封锁,促进肿瘤生长^[23]。目前处于临床期的 JNJ-6372 (amivantamab, JNJ-61186372)是一种低聚焦双特异性抗体,通过可控 Fab arm 交换产生,靶向 EGFR 和 c-MET 满足 2 个不同单价 Fab-arm,能够同时抑制 EGFR 及 c-MET 的磷酸化,激活下游信号通路,并有较强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)^[24]。在 CHRYSALIS 研究(NCT02609776)中 I 期临床试验纳入 108 例 EGFR 突变(包括敏感突变、20ins 及其他罕见突变)晚期 NSCLC 患者中,58 例 EGFR-TKIs 耐药患者中有 16 例获得 PR(8 例 C797S 突变,3 例 MET 扩增,5 例其他),ORR 为 28%,27 例 EGFR 20ins 患者中 ORR 为 30%,DCR 为 100%。另外有 2 例对波奇替尼耐药的的患者,治疗后达到了 PR 及 SD^[24]。

目前针对 EGFR 20ins 的药物主要有奥西替尼、波奇替尼、TAK-788、luminespib、JNJ-6372 等,尽管这些靶向药物的肿瘤生长抑制水平令人鼓舞,但由于样本量少,相关大型临床试验还未得到验证,本例患者诊治过程中,在使用波奇替尼出现不良反应后续治疗中联合应用安罗替尼,是一种新型小分子多靶点 TKI,在 EGFR 基因敏感突变阳性和野生型患者治疗中均能显著获益(EGFR 基因突变中:安罗替尼组 vs 安慰剂组,中位 PFS 5.6 个月 vs 0.8 个月,中位 OS 10.7 个月 vs 6.3 个月,EGFR 野生型:中位 PFS 5.4 个月 vs 1.6 个月,中位 OS 8.9 个月 vs 6.5 个月)^[25],本例患者在联合安罗替尼期间有临床获益。因此,对于治疗 EGFR 20ins 的非小细胞肺癌患者,可尝试上

述药物或联合安罗替尼使用,但此选择需要更大样本、更多治疗研究的开展,从而为非小细胞肺癌 EGFR 20ins 这类患者提供更好的治疗选择,以带来更多生存希望。

参考文献

- [1] Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: Prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(2): 220 - 229.
- [2] Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): e23 - e31.
- [3] Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3812 - 3821.
- [4] 李芸, 陈良安. 表皮生长因子受体罕见亚型敏感突变阳性肺癌的精准治疗[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(12): 881 - 884.
- [5] Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib[J]. *Cancer*, 2015, 121(18): 3212 - 3220.
- [6] Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2): 179 - 184.
- [7] Xu JL, Jin B, Chu TQ, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: a real-world study in China[J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 87 - 92.
- [8] Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 830 - 838.
- [9] Cai Y, Wang X, Guo Y, et al. Successful treatment of a lung adenocarcinoma patient with a novel EGFR exon 20-ins mutation with afatinib: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13890.
- [10] Tsigelny IF, Wheler JJ, Greenberg JP, et al. Molecular determinants of drug-specific sensitivity for epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 and 20 mutants in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6029 - 6039.
- [11] van Veggel B, de Langen AJ, Hashemi SMS, et al. Afatinib and cetuximab in four patients with EGFR exon 20 insertion-positive advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1222 - 1226.
- [12] Wheler J, Falchook G, Tsimberidou AM, et al. Revisiting clinical trials using EGFR inhibitor-based regimens in patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of an MD Anderson Cancer Center phase I population[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(5): 772 - 784.
- [13] Hirano T, Yasuda H, Tani T, et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38789 - 38803.
- [14] Piotrowska Z, Fintelmann FJ, Sequist LV, et al. Response to osimertinib in an EGFR exon 20 insertion-positive lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): e204 - e206.
- [15] van Veggel B, Madeira R Santos JFV, Hashemi SMS, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 141: 9 - 13.
- [16] Fang W, Huang Y, Hong S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 595.
- [17] Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 638 - 646.
- [18] Cha MY, Lee KO, Kim M, et al. Antitumor activity of HM781-36B, a highly effective pan-HER inhibitor in erlotinib-resistant NSCLC and other EGFR-dependent cancer models[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2445 - 2454.
- [19] Baraibar I, Mezquita L, Gil-Bazo I, et al. Novel drugs targeting EGFR and HER2 exon 20 mutations in metastatic NSCLC [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 148: 102906.
- [20] Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4): 444 - 457.
- [21] Jorge SE, Lucena-Araujo AR, Yasuda H, et al. EGFR exon 20 insertion mutations display sensitivity to HSP90 inhibition in preclinical models and lung adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6548 - 6555.
- [22] Piotrowska Z, Costa DB, Oxnard GR, et al. Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2092 - 2097.
- [23] Cheng X, Chen H. Tumor heterogeneity and resistance to EGFR-targeted therapy in advanced nonsmall cell lung cancer: challenges and perspectives[J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 1689 - 1704.
- [24] Haura EB, Cho BC, Lee JS, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): 9009.
- [25] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(44): 3561 - 3567.