

奥西替尼联合化疗一线治疗 *EGFR-RAD51* 融合突变转移性肺腺癌 1 例

张荣雨¹, 赵文², 李洪欣³, 杨闯¹, 王健², 韩春燕⁴, 李际盛²

(1.山东大学第一临床学院, 山东 济南 250012; 2.山东大学齐鲁医院肿瘤内科, 山东 济南 250012;
3.山东大学药学院, 山东 济南 250012; 4.山东大学附属山东省立第三医院肿瘤中心, 山东 济南 250031)

关键词:非小细胞肺癌;化疗;基因融合突变;奥西替尼

中图分类号:R734 文献标志码:B

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发生与多种致癌驱动基因突变密切相关,最常见的是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变,且90%为19号外显子缺失和21号外显子L858R点突变^[1-2]。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*)已经成为携带*EGFR*敏感突变晚期NSCLC的一线标准治疗方案。随着二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的广泛应用,许多罕见基因突变被检测出来,包括*EGFR*基因的融合突变,个案报道显示*EGFR-TKIs*对此类突变有效,但因病例数少、缺乏大样本临床试验数据,各指南尚无针对该突变类型的靶向药物推荐。本文报道1例对第三代*EGFR-TKIs*联合化疗有效的*EGFR-RAD51*融合突变患者,旨在提高临床医生对该类病的认识。

1 临床资料

患者,女性,36岁,因“摔倒后腰背疼痛伴咳嗽胸闷14 d”于2022年7月25日收入山东大学齐鲁医院骨外科,无吸烟史、职业接触史、家族肿瘤史。CT显示左肺上叶占位并纵隔、左侧腋窝肿大淋巴结,双肺多发小结节,左侧胸腔积液,心包积液,腰骶椎多发骨质破坏(图1)。行腰椎穿刺活检,病理结果示转移性低分化腺癌,考虑来自肺,免疫组化:TTF-1(+),CK-7(+),P63(-),Napsin-A

(+),CK20(-),CDX2(-),SATB2(-),PAX-8(-),Ki-67阳性率30%(图2)。肿瘤标志物检测示癌胚抗原CEA>1 000.00 ng/mL。后收入山东大学齐鲁医院肿瘤内科,行颅脑MRI增强扫描见脑实质及脑膜多发点状强化,提示脑内多发转移(图3)。全身骨扫描示颅底处、胸骨、颈胸腰多椎体、骶骨、骨盆多处、双侧多条肋骨、双侧肩胛骨、左侧肱骨等多骨赘见局限性显影剂增高浓聚影,提示骨转移。患者因胸闷加重并胸痛、D二聚体明显升高至14.2 μg/mL(参考值<0.5 μg/mL),行肺动脉血管CTA扫描,见右肺上叶及中叶部分肺动脉内充盈缺损,提示合并肺栓塞。入院诊断为肺腺癌多发骨、脑、淋巴结转移,合并肺栓塞、心包积液、胸腔积液,分期为cT1bN3M1c,IVB期。

入院后给予抗凝等对症处理,并行一线培美曲塞联合卡铂方案化疗1周期,用药为培美曲塞0.75 g 第1日+卡铂500 mg 第1日,每3周重复,化疗结束1周后基因检测(NGS,含63个基因的4种变异类型)结果回报,显示肿瘤组织存在*EGFR-RAD51*基因融合突变,在功能区域EX25-EX5发生融合,突变频率为26.8%,同时存在*TP53*、*ALK*、*BRCA2*、*FGFR1*点突变,遂给予第三代*EGFR-TKI*药物奥西替尼靶向治疗。按时给予第2周期化疗,同时联合奥西替尼靶向治疗。化疗联合靶向治疗4周期后评价疗效为部分缓解(图1),肿瘤标志物CEA下降至669 ng/mL。后续行培美曲塞单药维持治疗联合奥西替尼靶向治疗,治疗相关不良反应表现为Ⅱ度中性粒细胞降低和Ⅰ度胃肠道反应,无皮疹、腹泻等,

收稿日期:2023-10-19

基金项目:山东省自然科学基金肿瘤防治联合基金(ZR2020LZL018)

通信作者:李际盛。E-mail:lijisheng@sdu.edu.cn

韩春燕。E-mail:hcyannie6581@163.com

患者生活质量明显改善。2023 年 6 月 13 日复查颅脑核磁共振示脑内新见少许点状强化灶,不排除脑膜转移(图 3),脑脊液细胞学未查见癌细胞,肺内病灶、心包积液、胸腔积液及骨转移稳定,癌胚抗原

CEA 由 1 个月前的 54.8 ng/mL 升至 72 ng/mL,考虑脑转移病情进展,一线治疗的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 10 个月。

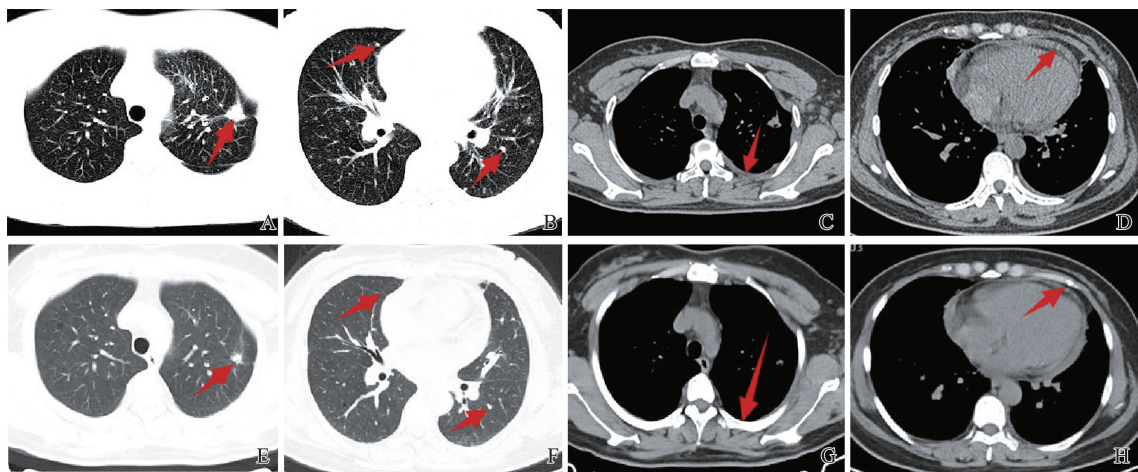


图 1 胸部占位的基线检查(2022-07-25, A~D)和 4 周期治疗后(2022-11-04, E~H)的疗效评估

A: 左肺上叶周围型占位; B: 双肺多发转移; C: 左侧胸腔积液; D: 心包积液; E: 左肺上叶病灶明显缩小; F: 双肺转移缩小; G: 胸腔积液明显减少; H: 心包积液明显减少。

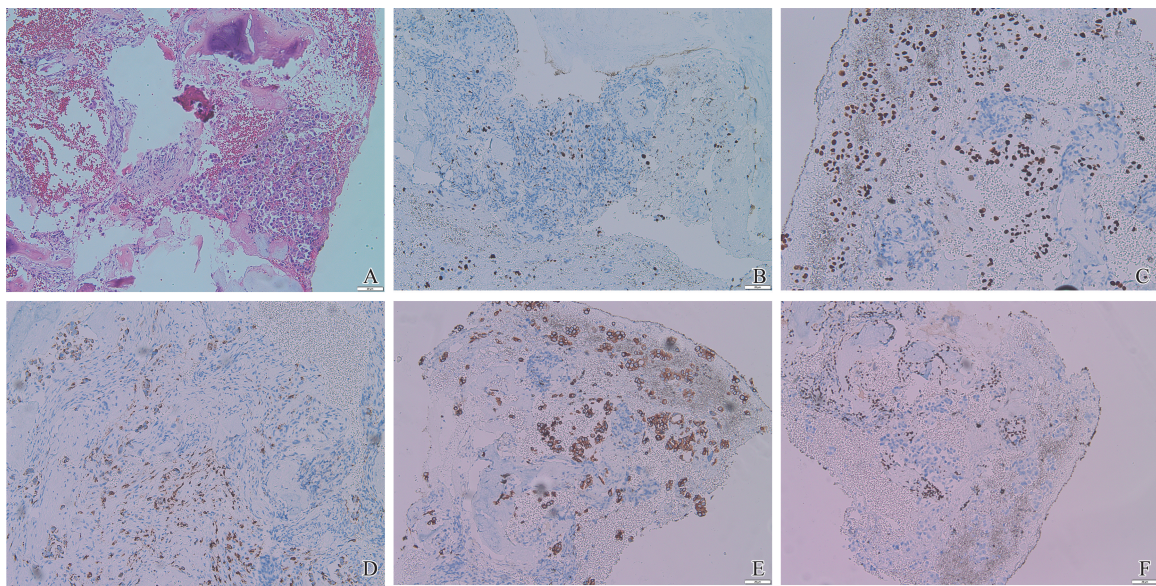


图 2 腰椎穿刺活检(2022-07-25)病理

A: 腰椎穿刺活检病理(HE, ×100); B: Ki-67 免疫组化(Ki-67, ×100); C: TTF-1 免疫组化(TTF-1, ×100); D: Napsin-A 免疫组化(Napsin-A, ×100); E: CK7 免疫组化(CK7, ×100); F: SATB2 免疫组化(SATB2, ×100)。

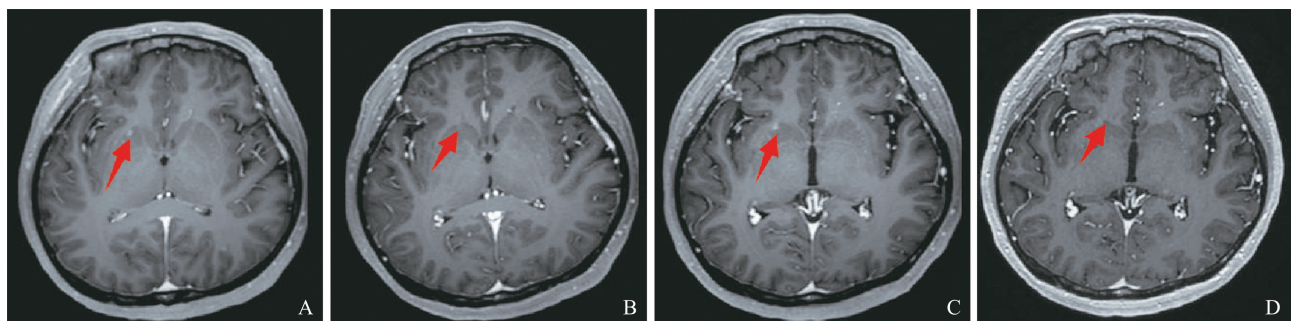


图 3 颅脑病灶评估

A: 初诊时(2022-08-18)右侧基底节区点状强化灶; B: 化疗联合靶向治疗 3 个月后(2022-11-05)复查, 病灶消失; C: 化疗联合靶向治疗 10 个月后(2023-06-14)复查, 颅脑病灶再次出现; D: 奥西替尼剂量加倍 1 个月后(2023-08-20)复查, 病灶消失。

因患者仅出现无症状脑转移进展,其他病灶控制良好,给予奥西替尼剂量加倍治疗,由每日 80 mg 增加为每日 160 mg 口服。考虑到奥西替尼加量后可能出现不良反应,遂停止培美曲塞化疗。患者治疗 1 个月后复查颅脑核磁共振显示新发病灶明显减少(图 3),提示治疗有效,至 2024 年 1 月仍在奥西替尼单药加量治疗(160 mg/d)中,PFS 超过 4 个月,未出现明显皮疹及腹泻等不良反应。

2 讨论

融合基因是指两个不同基因的部分或全部序列相连形成的新的混合基因,其编码产生的融合蛋白能够介导肿瘤的发生发展。在 NSCLC 中,融合基因作为一类重要的分子变异,具有靶向治疗的潜力^[3-4]。因此,精准检测 NSCLC 中的融合基因突变以筛选可从相应靶向治疗中获益的患者至关重要。但由于融合基因的形成机制多样,检测平台众多,其临床检测相对复杂。近年来检测试剂、仪器、技术发展迅速,特别是 NGS,通过大规模平行测序的方法,可以对引物或探针设计范围内的区域同时进行多个

融合基因检测,是目前被推荐用于包括融合基因在内的多基因检测方法^[5-6]。

EGFR-RAD51 融合突变在 NSCLC 中罕见。Konduri 等^[7]首次报道了一组携带 *EGFR* 融合基因突变的 NSCLC 患者,其中 4 例为 *EGFR-RAD51* 融合突变,1 例为 *EGFR-PURB* 融合突变,并通过体外实验证实了该融合基因的致癌性。*EGFR-RAD51* 融合突变多是 *EGFR* 外显子 1~25 与 *RAD51* 外显子 5~10 的融合(图 4),常规 *EGFR* 检测只涉及外显子 18~21,因此无法发现该突变。临床前研究发现该融合基因导致 *EGFR* 二聚体活化并启动下游的 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路,具有 IL-3 依赖的增殖作用。酪氨酸 845 是该融合基因保持 *EGFR* 下游信号活化功能的关键。此外,酪氨酸 1045 的缺失使得 *EGFR* 降解减少,功能更稳定^[8]。Raez 等^[9]对公共基因数据库中的 NSCLC 的基因突变进行分析,发现 *EGFR* 融合基因突变在 Foundation Medicine 数据库中的发生率为 0.05%,在 MSK-IMPACT 数据库中为 0.13%。Guan 等^[10]对 OrigiMed 数据库分析,发现中国肺腺癌的 *EGFR* 融合或重排的发生率为 1.1%(11/989)。

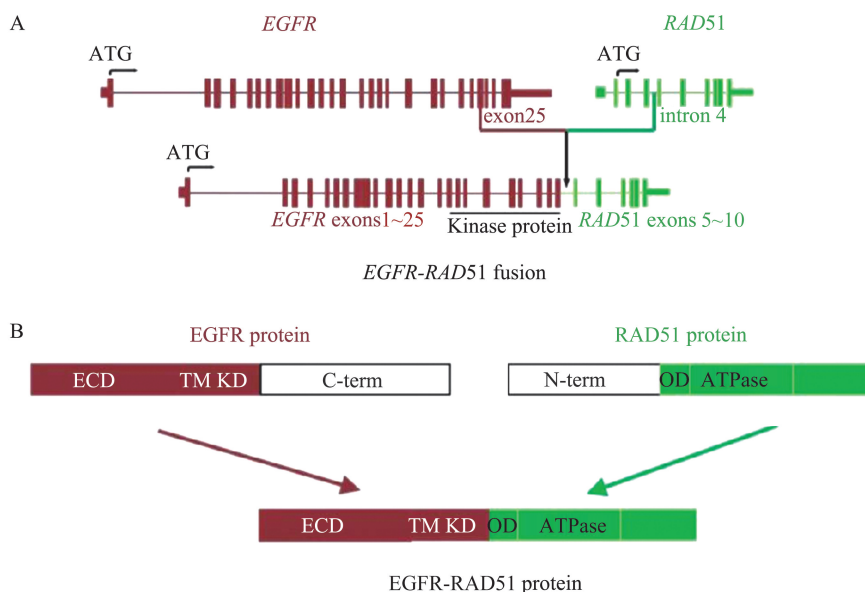


图 4 *EGFR* 基因与 *RAD51* 基因的融合位点示意图

A: *EGFR-RAD51* 融合基因的示意图。ATG 为翻译起始位点,红色代表 *EGFR* 基因,绿色代表 *RAD51* 基因,*EGFR* 外显子 1~25 与 *RAD51* 外显子 5~10 的融合。B: *EGFR-RAD51* 融合蛋白结构域的示意图。ECD 为胞外结构域, TM 为跨膜结构域, KD 为激酶结构域, C-term 为羧基末端, N-term 为氨基末端, OD 为低聚域, ATPase 为三磷酸腺苷酶。

由于 *EGFR* 融合突变的发生率极低,目前各临床指南尚缺少对这类患者的治疗推荐。本研究通过检索 PubMed 数据库汇总了 16 例 NSCLC *EGFR* 基因融合突变病例的资料^[5,7-17],其中 75% 为 *EGFR-RAD51* 融合突变,12.5% 为 *KIF5B-EGFR* 融合突变,6.25% 为 *EGFR-PURB* 融合突变,6.25% 为

EGFR-SEPTIN14 融合突变。16 例患者中的 14 例接受了 *EGFR*-TKIs 治疗,第一代 TKI 9 例,第二代 TKI 3 例,第三代 TKI 2 例,有效率达 92.86%,中位 PFS 大于 9 个月。由于对靶向药物的疗效缺少大规模循证医学证据,大部分患者一线治疗选择了化疗或化疗联合抗血管生成治疗,4 例报道了化疗的疗

效,3 例为部分缓解,1 例稳定。体外试验发现,携带 EGFR 融合突变的肿瘤细胞对各代 EGFR-TKIs、EGFR 单抗均敏感^[7]。靶向 RAD51 的治疗尚无探索,RAD51 与 DNA 损伤修复和同源重组相关,因此 PARP 抑制剂和其他作用于同源重组修复基因的抑制剂可能成为有效的药物^[8]。汇总病例的特点可见这类患者相对更年轻,肿瘤转移广泛,部分出现凝血功能异常甚至弥散性血管内凝血,但在应用 TKI 药物后,随着肿瘤的缓解,凝血功能恢复正常。本例患者同样符合以上特征,初诊有颅脑、骨、浆膜腔多发转移,合并肺栓塞,一线应用化疗联合第三代靶向药物奥西替尼后疗效显著,但 PFS 仅 10 个月,与 FLAURA 研究的 18.9 个月还存在较大差距^[18]。由于采用了化疗联合靶向治疗的方案,单纯靶向治疗的作用较难判断,但患者出现颅脑进展后,我们给予奥西替尼加量治疗,并停止了化疗,治疗后再次有效,提示奥西替尼对该病例的有效性。同时也印证了第三代 EGFR-TKIs 药物具有较高的颅脑穿透能力,对颅脑转移控制优于第一、二代药物^[19],提示无症状的颅脑进展可以考虑加量治疗。

近期,一项多中心、2 期、双队列临床研究公布了奥西替尼联合化疗的疗效和安全性数据,67 例携带 19 del 或 21 L858R 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者入组,接受标准剂量的奥西替尼和培美曲塞,A、B 两组分别给予顺铂和卡铂,强化治疗 4 个周期,之后给予奥西替尼和培美曲塞维持治疗。该研究的随访时间为 33.4 个月,客观缓解率为 90.9%,完全缓解率和疾病控制率分别为 3% 和 97%,中位 PFS 达到 31.0 个月,中位总生存期未达到。所有患者的肿瘤均减小,并且 B 组中 2 例达到完全缓解^[20]。在世界肺癌大会上报道的 FLAURA2 研究显示,奥西替尼联合化疗一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的 PFS 较奥西替尼单药延长约 9 个月,基线脑转移患者的中位 PFS 提高约 11 个月,研究表明联合治疗是进一步提高 EGFR-TKIs 一线治疗疗效、延缓耐药进程的重要策略。对于 EGFR 少见或罕见突变患者联合策略是否同样适用仍需临床数据支持。

综上所述,本例患者为 1 例携带 EGFR-RAD51 融合突变的基线伴有脑转移的晚期肺腺癌,因肿瘤负荷大、症状明显,我们给予了第三代 EGFR-TKI 奥西替尼联合化疗治疗。患者的近期疗效好,但脑转移控制时间不够理想,后续奥西替尼加倍剂量治疗再次有效。目前,第三代 EGFR-TKIs 已成为具有 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌的标准一线治

疗,靶向联合化疗的策略也被证实可以获得更长的 PFS,并有可能转化为总生存的获益。基因检测技术的进步使得 NSCLC 的诊疗全面迈向靶向治疗时代,未来还会发现更多的突变类型,同时推动治疗向进一步精准化、个体化、人群差异化发展。

参考文献:

- [1] Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice [J]. Br J Cancer, 2013, 109(7): 1821-1828.
- [2] 邹琳,邵伟伟,李蕾,等.非小细胞肺癌患者 EGFR \ ALK \ ROS1 基因突变状态及其临床意义 [J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(2): 85-89.
ZOU Lin, SHAO Weiwei, LI Lei, et al. EGFR, ALK and ROS1 gene mutations and their clinical significance in non-small cell lung carcinoma [J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2020, 27(2): 85-89.
- [3] Russo A, Lopes AR, McCusker MG, et al. New targets in lung cancer (excluding EGFR, ALK, ROS1) [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(5): 48. doi: 10.1007/s11912-020-00909-8.
- [4] Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(2): 156-164.
- [5] Kim M, Jeong JY, Park NJ, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in real-world cases: a single-institution study of nine cases [J]. In Vivo, 2022, 36(3): 1397-1407.
- [6] Pecciarini L, Brunetto E, Grassini G, et al. Gene fusion detection in NSCLC routine clinical practice: targeted-NGS or FISH? [J]. Cells, 2023, 12(8): 1135. doi: 10.3390/cells12081135.
- [7] Konduri K, Gallant JN, Chae YK, et al. EGFR fusions as novel therapeutic targets in lung cancer [J]. Cancer Discov, 2016, 6(6): 601-611.
- [8] Di Federico A, Filetti M, Palladini A, et al. EGFR-RAD51 gene fusion NSCLC responsiveness to different generation EGFR-TKIs: two cases and review of the literature [J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(3): 497-503.
- [9] Raez LE, Pinto JA, Schrock AB, et al. EGFR-RAD51 fusion: a targetable partnership originated from the tumor evolution? [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(3): e33-e34.
- [10] Guan Y, Song Z, Li Y, et al. Effectiveness of EGFR-TKIs in a patient with lung adenocarcinoma harboring an EGFR-

- RAD51 fusion[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): 1027-1030.
- [11] Zhu YC, Wang WX, Xu CW, et al. EGFR-RAD51 fusion variant in lung adenocarcinoma and response to erlotinib: a case report[J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: 131-134. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.12.001.
- [12] Zhang G, Xia P, Zhao S, et al. Gefitinib combined with cetuximab for the treatment of lung adenocarcinoma harboring the EGFR-intergenic region (SEC61G) fusion and EGFR amplification [J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): e1898-e1902.
- [13] Copia Sperandio R, Luiza Teixeira Tostes F, Vidal Campegger P, et al. EGFR-RAD51 fusion in lung adenocarcinoma with systemic and intracranial response to osimertinib: a case report and review of the literature[J]. *Lung Cancer*, 2022, 166: 94-97. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.02.006.
- [14] Zhong R, Li H, Liu Y, et al. Chemotherapy combined with bevacizumab for the treatment of advanced lung adenocarcinoma cancer harboring EGFR-ANXA2, EGFR-RAD51, ATR and BRCA2 mutations; a case report[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 456-460.
- [15] Wang X, Huang L, Cai J, et al. A novel KIF5B-EGFR fusion variant in non-small-cell lung cancer and response to afatinib: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3739-3744. doi: 10.2147/OTT.S313896.
- [16] Xu H, Shao C. KIF5B-EGFR fusion: a novel EGFR mutation in lung adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8317-8321. doi: 10.2147/OTT.S263994.
- [17] Zhu YC, Wang WX, Li XL, et al. Identification of a novel icotinib-sensitive EGFR-SEPTIN14 fusion variant in lung adenocarcinoma by next-generation sequencing [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): e181-e183.
- [18] 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.
- [19] Colclough N, Chen K, Johnström P, et al. Preclinical comparison of the blood-brain barrier permeability of osimertinib with other EGFR TKIs[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 189-201.
- [20] Saito R, Sugawara S, Ko R, et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: the OPAL study [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 185: 83-93. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.023.

(编辑:相峰)