

# 1例EGFR L747S和L858R双突变肺腺癌患者的治疗



王腾飞, 欧阳雯, 张俊红, 张 弓, 谢丛华

武汉大学中南医院肿瘤放化疗科(武汉430071)

**【摘要】**表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变中最常见的突变是外显子19缺失突变和外显子21 L858R突变,这两种突变都对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)有非常好的响应性。然而,EGFR-TKIs对罕见EGFR突变的疗效尚有争议。在治疗过程中,许多患者最终也会对EGFR-TKIs产生耐药性。此外,对于对奥希替尼产生耐药性的患者,特别是那些具有罕见或复杂突变的患者,仍然没有标准的治疗方案。本文介绍了1例具有EGFR L747S和L858R双突变的肺腺癌患者,该患者在出现奥希替尼耐药后接受帕博利珠单抗联合化疗治疗有效,且无疾病进展生存期为13个月。这是国内外首例在携带EGFR L747S和L858R双突变的肺腺癌患者对奥希替尼耐药之后使用帕博利珠单抗免疫治疗联合化疗的报道,本案例可为具有类似罕见突变患者的治疗提供参考。

**【关键词】**EGFR L747S突变;肺腺癌;奥希替尼;帕博利珠单抗

## Treatment of a patient with EGFR L747S and L858R double-mutated lung adenocarcinoma

Teng-Fei WANG, Wen OUYANG, Jun-Hong ZHANG, Gong ZHANG, Cong-Hua XIE

Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Cong-Hua XIE, Email: chxie\_65@whu.edu.cn

**【Abstract】** Exon 19 deletion mutation and exon 21 L858R mutation are the most prevalent epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations that are responsive to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). However, the efficacy of EGFR-TKIs against rare EGFR mutations is debatable. Many patients will eventually develop resistance to EGFR-TKIs over time. Furthermore, there is still no standard protocol for patients developing resistance to Osimertinib, particularly those with rare or complex mutations. Here, we present a lung adenocarcinoma patient with EGFR L747S and L858R double mutations, who responded to Pembrolizumab plus chemotherapy after developing Osimertinib resistance, with a thirteen-month response duration. This is the first report of the efficacy of Pembrolizumab plus chemotherapy after Osimertinib resistance on a patient harboring EGFR L747S and L858R double mutations. Our case can serve as a therapy recommendation for patients with comparable rare mutations.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202302078

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972852)

通信作者: 谢丛华, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: chxie\_65@whu.edu.cn

**【Keywords】** *EGFR* L747S mutation; Lung adenocarcinoma; Osimertinib; Pembrolizumab

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中一种常见的驱动基因, 而 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 已经成为携带 EGFR 突变的晚期 NSCLC 的一线治疗药物<sup>[1]</sup>。最常见的 *EGFR* 突变是外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变, 两者均对 EGFR-TKIs 有较好的响应性<sup>[2]</sup>。然而, EGFR-TKIs 对那些罕见或复杂突变的疗效尚不明确, 并且许多患者最终会对 EGFR-TKIs 产生耐药性<sup>[3]</sup>。本文介绍了 1 例十分罕见的具有 *EGFR* L858R 和 L747S 双突变的肺腺癌患者。目前关于 TKIs 治疗这种突变以及耐药后治疗的报道很少, 且疗效不一。在本案例中, 患者对奥希替尼的响应持续时间仅为 3 个月, 但该患者在奥希替尼耐药后, 对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 联合化疗的持续响应时间非常久。此外, 文中展示了患者治疗前后的突变基因频率的变化, 以期为具有类似罕见突变患者的治疗提供参考。

### 1 临床资料

2021 年 9 月, 一名 68 岁的男性吸烟患者因咳嗽就诊, 肺部 CT 检查提示右肺上叶占位, 而后接受了 PET-CT 扫描 (图 1)。对患者右锁骨上淋巴结进行活检, 病理提示为转移性腺癌, 考虑来源于肺。完善全身检查后, 该患者最终被诊断为右肺腺癌 cT4N3M1a, IVA 期。二代测序分子检测提示该患者携带 *EGFR* 外显子 *EGFR* 21 L858R 和外显子 19 L747S 双突变。此外, 该患者血浆中肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 较低, 为 3.8/Mb, 组织中 TMB 为 4.8/Mb (图 2)。

考虑到 L747S 突变对一代 TKIs 有耐药性, 但对第二代和第三代 TKIs 有响应性<sup>[4]</sup>, 且奥希替尼是 L858R 突变的标准一线治疗选择<sup>[5]</sup>, 因此, 最终将奥希替尼作为该患者的一线治疗方案。2021 年 9 月, 患者开始口服奥希替尼, 剂量为每天 80 mg。该患者使用奥希替尼治疗 1 个月后进行第一次胸腹部增强 CT 扫描复查, 根据实体瘤反应评估标准 1.1 版, 疗效评价为部分缓解 (partial

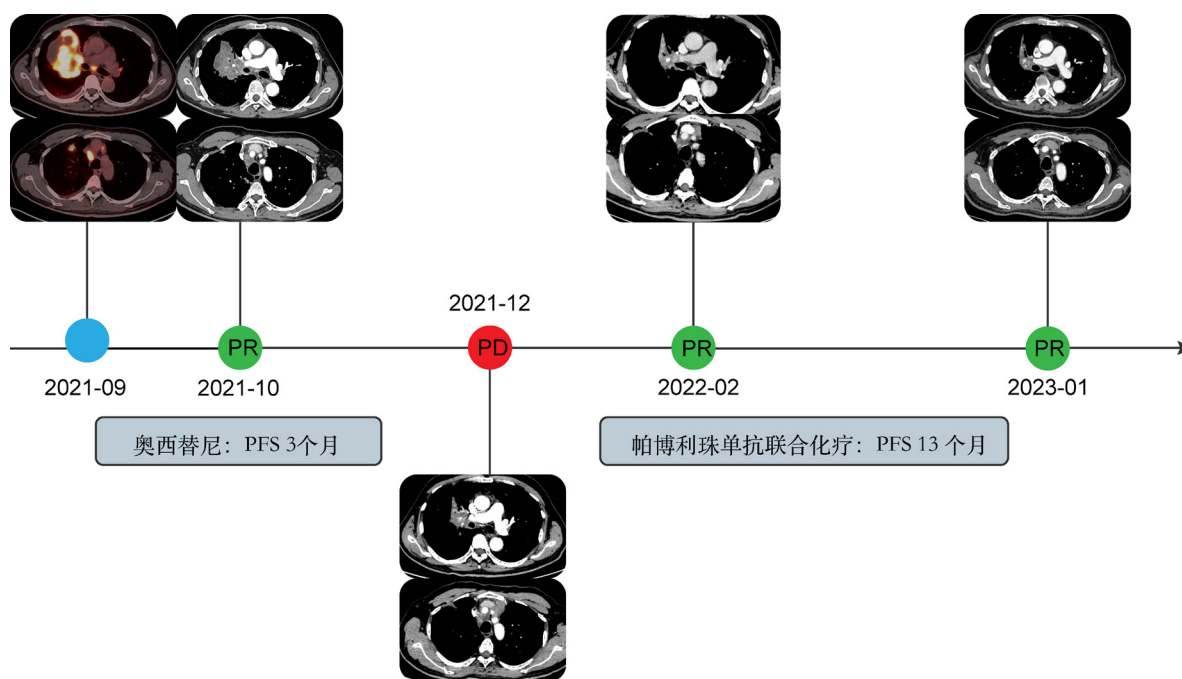


图1 *EGFR* L858R和L747S双突变肺腺癌患者治疗及影像学评估时间轴

Figure 1. Timeline of treatment and imaging evaluation of a patient with *EGFR* L858R and L747S double-mutated lung adenocarcinoma

注: PR (partial response) 部分缓解; PD (progressive disease) 疾病进展; PFS (progress-free survival) 无进展生存期

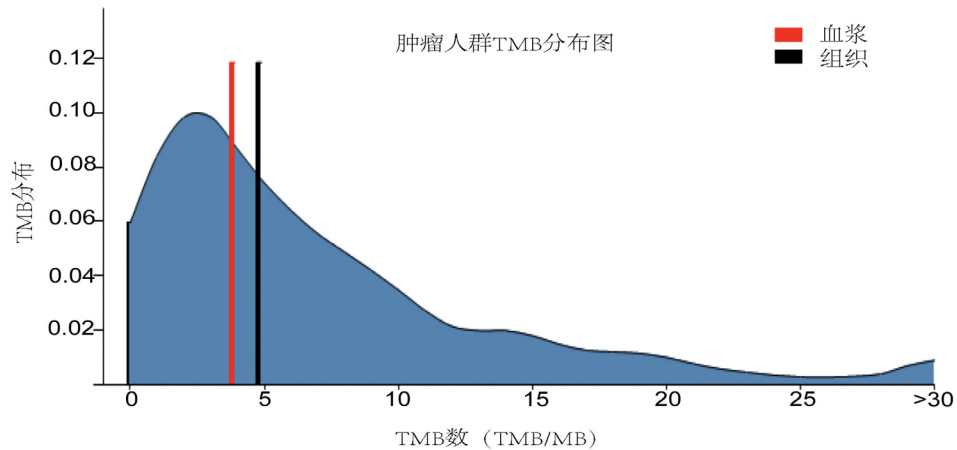


图2 奥希替尼治疗前患者TMB在肿瘤群体分布图中的分位数

Figure 2. Fractiles of the patient's TMB in the distribution map of tumor population before Osimertinib treatment

注：TMB (tumor mutation burden) 肿瘤突变负荷

response, PR)。经过奥希替尼治疗2个月后,患者的咳嗽逐渐缓解,最终完全无症状。然而,患者服用奥希替尼三个月后再次开始咳嗽并加重,胸腹部增强CT提示肝右后叶下段下方出现新的腹膜结节,纵隔淋巴结明显肿大,考虑疾病进展(progressive disease, PD)。在CT引导下对前纵隔肿大的结节进行第二次活检,提示为腺癌,考虑来源于肺。二次活检组织的二代测序显示L858R和L747S突变已经消失。与第一次活检相比,血浆中TP53、PIK3CA、MET的突变频率从0.50%、0.40%、0增加到0.71%、0.81%、0,在组织中从22.40%、9.30%、0增加到25.90%、22.71%、25.27%(表1)。此外,患者的TMB高于奥希替尼治疗前的水平,在血浆和组织中分别为7.80/Mb和9.73/Mb(图3A-图3B)。同时,免疫组织化学检查显示PD-L1的肿瘤百分比评分

(tumor percentage score, TPS)为80%(图3C)。考虑到患者已失去驱动基因突变,并且有较高的TMB和PD-L1表达,有望从免疫治疗中获益,患者于2022年1月开始PP(培美曲塞+奈达铂)方案化疗联合帕博利珠单抗。经过1周期的治疗,患者由于不能耐受恶心、呕吐和腹泻等不良反应而转为培美曲塞单药化疗联合帕博利珠单抗治疗。在使用2周期单药化疗联合帕博利珠单抗后患者咳嗽减轻,肝右后叶下段下方腹膜结节消失,肺部肿块进一步缩小,纵隔淋巴结明显缩小。最终该患者进行了10周期单药化疗联合免疫治疗,因疫情及过年影响患者未继续接受治疗。至2023年1月,该患者共接受了11周期帕博利珠单抗联合化疗,且病情稳定,无进展生存期(progression-free survival, PFS)达13个月。

表1 奥希替尼治疗前后肿瘤突变频率

Table 1. The gene mutation frequency before and after Osimertinib treatment

指标	治疗前		治疗后	
	血浆	组织	血浆	组织
TP53	0.50%	22.40%	0.71%	25.90%
PIK3CA	0.40%	9.30%	0.81%	22.71%
MET	0	0	0	25.27%
EGFR L747S	0	9.60%	0	0
EGFR L858R	0.20%	15.60%	0	0
PD-L1	NA	NA	NA	80%
TMB (Mb)	3.8	4.8	7.8	9.73

注：EGFR (epidermal growth factor receptor), 表皮生长因子受体; PD-L1 (programmed cell death ligand 1), 程序性细胞死亡配体1; TMB (tumor mutation burden), 肿瘤突变负荷

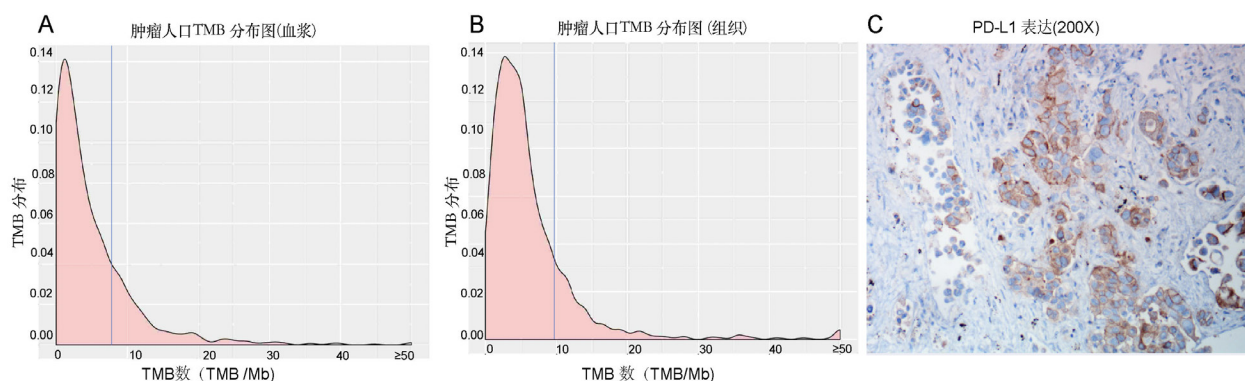


图3 奥希替尼治疗后的病理和基因检测结果

Figure 3. Pathologic and molecular features after Osimertinib treatment

注：TMB (tumor mutation burden)，肿瘤突变负荷；A.患者血浆TMB在肿瘤群体分布图中的分位数，TMB：7.80个突变/Mb，分位数：81.53%；B.患者肿瘤组织TMB在肿瘤群体分布图中的分位数，TMB：9.73个突变/Mb，分位数：83.02%；C.穿刺肿瘤组织（福尔马林浸泡）PD-L1 (DAKO, 22C3) 蛋白表达检测结果

## 2 讨论

EGFR外显子21 L858R突变是一种常见突变，许多研究表明它对TKIs有非常好的响应性<sup>[2,6]</sup>。而L747S突变却十分罕见，它是外显子19中的错义突变，由747位的丝氨酸取代亮氨酸所致<sup>[7]</sup>。关于L747S突变的研究和报道都很少，大多数是回顾性研究或病例报告。根据Chiba Masato的研究，该突变对一代TKIs具有耐药性，但可能对三代TKIs敏感<sup>[4]</sup>。根据Emmanuel Grolleaut的报道，一名携带L747S突变的患者对奥希替尼的持续响应时间长达12个月<sup>[7]</sup>。其他病例报告和回顾性研究表明，具有L747S突变的患者对二代TKIs有响应性，PFS从4.1到14.7个月不等<sup>[1,8-9]</sup>。综合考虑疗效和安全性后，本案例选择了奥希替尼进行治疗。虽然早期获得了缓解，但最终疾病进展，且PFS只有3个月，效果比之前报道的还要差。

治疗前后的二代测序结果可能会为患者对奥希替尼耐药的原因提供一些解释。奥希替尼耐药后的二次活检发现之前的EGFR双突变消失，这可能是奥希替尼耐药的主要原因。另外，该患者在奥希替尼耐药后还发生了MET扩增，这也可能是导致患者对奥希替尼耐药的原因。在FLAURA研究中，MET扩增是与奥希替尼一线治疗耐药相关最常见的突变<sup>[10]</sup>。尽管还有一些与奥希替尼耐药性相关的其他突变，例如EGFR C797S、L718Q等，但在本案例患者中未发现这些突变<sup>[11]</sup>。

一种和L747S非常相似的突变L747P是由747位的亮氨酸转变为脯氨酸导致的<sup>[10]</sup>。根据J.

Huang的报道，L747P对一代和三代TKIs具有耐药性<sup>[12]</sup>。X. Huang报道了一名患有L747P突变的患者对三代TKIs有响应性<sup>[13]</sup>。然而，L747S和L747P突变只是位置相同，它们的耐药机制及临床特征到底有何关联仍然未知。

奥希替尼耐药后的治疗目前尚无统一标准，尤其是对于那些罕见或复杂突变的患者。目前，奥希替尼耐药后的治疗主要参考无驱动基因NSCLC患者的一线治疗，包括使用化疗+/-免疫检查点抑制剂或贝伐珠单抗。此外，对于具有新靶点的患者，采用适当的靶向药物，如MET、HER2和HER3，可能也是一种治疗选择。尽管有临床研究，CT18、IMpower150和Orient-31等有望在TKIs耐药后使用免疫疗法加化疗联合或不联合贝伐单抗比不进行免疫疗法获得更好的结果，但结果尚未披露<sup>[11]</sup>。目前对TKIs耐药后使用ICIs联合化疗的支持仍然不够充分。

在本案例中，患者在对奥希替尼产生耐药性后，经过3个周期的帕博利珠单抗联合化疗后观察到PR的疗效。虽然因疫情原因中断治疗，最终仅接受了11个周期的帕博利珠单抗联合化疗，但全面复查病情稳定，至2023年1月底止已有长达13个月的PFS。总体而言，该患者获得了较好的疗效和较长的反应持续时间。

双EGFR突变患者对免疫和化疗的疗效和反应机制尚不清楚。然而，一些研究发现，具有EGFR突变的个体对免疫治疗的响应性较差<sup>[14]</sup>。因此猜测该患者在奥希替尼耐药后EGFR双突变的消失可能与免疫联合化疗的成功有关，不过

仍须通过实验研究证实。相关报道在二代测序中也发现了一些驱动基因以外的基因突变,例如 TP53、MET 和 PIK3CA。有趣的是, TP53 和 PIK3CA 突变在奥希替尼治疗前就已经出现,在耐药后这两种突变的突变频率增加,而 MET 突变是在奥希替尼耐药后首次检测到的。据知 MET 扩增是 TKIs 获得性耐药的一种途径,它通过激活 PI3K-AKT 途径对 PD-L1 表达的上调发挥作用<sup>[15-16]</sup>。而 TP53 是肿瘤中最常见的突变基因,与 NSCLC 的预后相关。多项研究表明, TP53 与更高表达水平的 PD-L1 以及 TMB 相关,后两者的高水平又与更好的免疫治疗反应有关<sup>[17-18]</sup>。这些基因突变可能也是奥希替尼耐药以及免疫疗效较好的原因。

经查阅文献,这是国内外首例关于 EGFR L747S 和 L858R 双突变肺腺癌患者奥希替尼耐药后治疗的报道。本报道为那些有罕见 EGFR 突变患者的治疗带来了新的思路,也显示了二代测序在 NSCLC 患者诊断和治疗中的重要意义,体现了精准治疗的重要性和优势。

## 参考文献

- Hsu WH, Yang JC, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: i3-i9. DOI: [10.1093/annonc/mdx702](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx702).
- Andrews Wright NM, Goss GD. Third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2019, 8(Suppl 3): S247-S264. DOI: [10.21037/tlcr.2019.06.01](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.06.01).
- 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. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2246](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246).
- Chiba M, Togashi Y, Bannno E, et al. Efficacy of irreversible EGFR-TKIs for the uncommon secondary resistant EGFR mutations L747S, D761Y, and T854A[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 281. DOI: [10.1186/s12885-017-3263-z](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3263-z).
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner D, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5): 497-530. DOI: [10.6004/jnccn.2022.0025](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025).
- Costa DB, Halmos B, Kumar A, et al. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(10): 1669-1679. DOI: [10.1371/journal.pmed.0040315](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040315).
- Grolleau E, Haddad V, Boissière L, et al. Clinical efficacy of osimertinib in a patient presenting a double EGFR L747S and G719C mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): e151-e153. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.02.034](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.034).
- He Q, Shi X, Zhu H, et al. A case treated with crizotinib after secondary MET amplification of a double rare L747S and G719S EGFR mutation pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 544-546. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.010).
- Liang SK, Ko JC, Yang JC, et al. Afatinib is effective in the treatment of lung adenocarcinoma with uncommon EGFR p.L747P and p.L747S mutations[J]. *Lung Cancer*, 2019, 133: 103-109. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.05.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.019).
- Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V, et al. Tissue and plasma EGFR mutation analysis in the FLAURA trial: osimertinib versus comparator EGFR tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6644-6652. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-1126](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1126).
- Girard N. New strategies and novel combinations in EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(11): 1626-1644. DOI: [10.1007/s11864-022-01022-7](https://doi.org/10.1007/s11864-022-01022-7).
- Huang J, Wang Y, Zhai Y, et al. Non-small cell lung cancer harboring a rare EGFR L747P mutation showing intrinsic resistance to both gefitinib and osimertinib (AZD9291): a case report[J]. *Thoracic Cancer*, 2018, 9(6): 745-749. DOI: [10.1111/1759-7714.12637](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12637).
- Huang X, Yang Y, Wang P, et al. A rare EGFR mutation L747P conferred therapeutic efficacy to both gefitinib and osimertinib: a case report[J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 9-11. DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.09.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.017).
- To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in treating EGFR-mutant lung cancer: current challenges and new strategies[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 635007. DOI: [10.3389/fonc.2021.635007](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.635007).
- Johnson M, Garassino MC, Mok T, et al. Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine

- kinase inhibitors: focus on novel therapies[J]. Lung Cancer, 2022, 170: 41–51. DOI: [10.1016/j.lungcan.2022.05.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.011).
- 16 Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI - targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38. DOI: [10.1186/s12943-018-0777-1](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1).
- 17 Biton J, Mansuet-Lupo A, Pécuchet N, et al. TP53, STK11, and EGFR mutations predict tumor immune profile and the response to anti - PD-1 in lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(22): 5710–5723. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0163](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0163).
- 18 Dong ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12): 3012–3024. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2554](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2554).

收稿日期: 2023 年 02 月 17 日 修回日期: 2023 年 03 月 07 日

本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 王腾飞, 欧阳雯, 张俊红, 等. 1例EGFR L747S和L858R双突变肺腺癌患者的治疗[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(3): 230–235. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202302078](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202302078)  
Wang TF, Ouyang W, Zhang JH, et al. Treatment of a patient with EGFR L747S and L858R double-mutated lung adenocarcinoma[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(3): 230–235. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202302078](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202302078)