



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.20

文章编号: 2095-1264(2024)01-0121-05

奥希替尼新辅助治疗ⅢA期EGFR突变肺腺癌后 手术1例报道

钟元, 王卫谦*

(潍坊市人民医院胸外科, 山东潍坊, 261000)

摘要: 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已被批准用于非小细胞肺癌(NSCLC)治疗。本文报道1例42岁ⅢA期EGFR突变NSCLC男性患者,使用奥希替尼治疗4.5个月后切除肿瘤,术后继续奥希替尼辅助治疗,复查未见复发或转移,提示奥希替尼作为可切除Ⅲ期NSCLC的新辅助治疗可能有效。

关键词: 非小细胞肺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 新辅助治疗; 病例报告

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Osimertinib neoadjuvant therapy followed by thoracoscopic lobectomy for stage IIIA EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report

ZHONG Yuan, WANG Weiqian*

(Department of Thoracic Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang, 261000, Shandong, China)

Abstract: The tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) were approved for use in treating non-small cell lung cancer (NSCLC). Here we presented a case of a male patient with stage IIIA NSCLC treated with osimertinib for 4.5 months in the neoadjuvant setting, and followed by tumor resection. The patient continued osimertinib treatment after surgery. No recurrence or metastasis was found in the postoperative reexamination. This case report suggested that osimertinib may be effective as neoadjuvant therapy for resectable stage III NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Tyrosine kinase inhibitor; Neoadjuvant therapy; Case report

0 前言

肺癌的发病率和病死率均位于恶性肿瘤前列^[1-3]。早期(I~II期)非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)推荐手术治疗,而转移性肺癌则通过全身治疗进行管理,包括化疗、免疫治疗,以及靶向治疗如酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。Ⅲ期肺癌的治疗是基于患者因素和多学科指导的,治疗方法通常包括化疗、放疗、手术(认为可完全切除)^[4-5]。TKIs尚未被批准作为新辅助方案治疗Ⅲ期肺癌,但一些病例报告和小型临床试验已

经报道了使用阿法替尼、厄洛替尼和吉非替尼治疗Ⅲ期NSCLC的效果^[6-8]。目前,术前使用奥希替尼新辅助治疗Ⅲ期NSCLC也在探索中。2021年7月,潍坊市人民医院收治1例ⅢA期EGFR突变肺腺癌患者,术前采用奥希替尼新辅助靶向治疗获益,现报告如下。

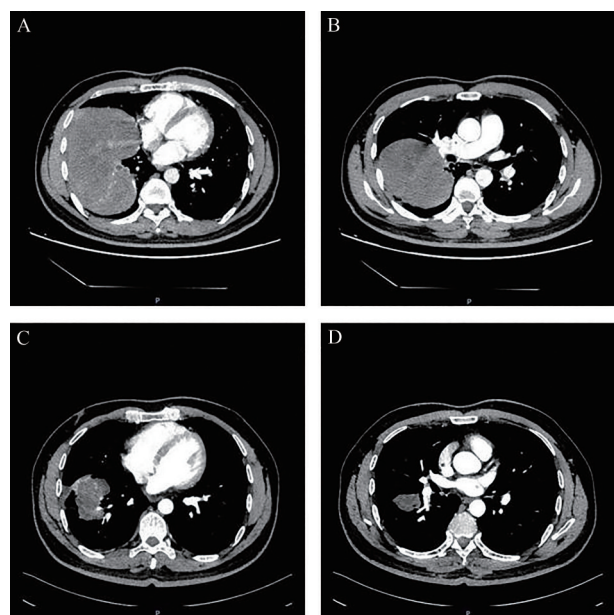
1 病例资料

患者男性,42岁,无吸烟史或其他疾病史,2021年7月30日因咳嗽咳痰1年余入院。患者无痰中带血或咯血,无胸痛、胸闷、气短,无发热、盗汗、全身乏

作者简介:钟元,男,硕士,住院医师,研究方向:肺癌的基础及临床研究。

*通信作者:王卫谦,男,硕士,主治医师,研究方向:肺癌的多学科诊治。

力症状。肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) $72.43 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, NSCLC 相关抗原细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CY-FRA211) $91.76 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE) $180.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。胸部强化 CT 显示:右肺下叶软组织密度肿块影,大小约 $15.2 \text{ cm}\times 10.1 \text{ cm}\times 14.8 \text{ cm}$ (图 1A), 下叶部分支气管闭塞,与血管关系密切(图 1B)。颅脑核磁共振检查结果无明显异常。PET-CT 检查结果显示右肺下叶肿物,考虑为恶性肿瘤,后行 CT 引导下穿刺活检,病理诊断为浸润性腺癌伴坏死(图 2A)。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测结果示甲状腺



注:(A)奥希替尼治疗前(2021年7月30日)CT显示右肺下叶软组织密度肿块影,大小约 $15.2 \text{ cm}\times 10.1 \text{ cm}\times 14.8 \text{ cm}$; (B)奥希替尼治疗前(2021年7月30日)CT显示右肺下叶部分支气管闭塞,肿瘤与肺动脉、肺静脉关系密切; (C)奥希替尼治疗后(2022年1月5日)CT显示肿瘤明显缩小,横断面大小约 $6.2 \text{ cm}\times 4.6 \text{ cm}$; (D)奥希替尼治疗后(2022年1月5日)CT显示肿瘤与肺动脉、肺静脉有明显间隙。

Note: (A) Before osimertinib treatment (July 30, 2021), CT showed the tumor in the lower lobe of the right lung, in a size of $15.2 \text{ cm}\times 10.1 \text{ cm}\times 14.8 \text{ cm}$; (B) Before osimertinib treatment (July 30, 2021), CT showed partial bronchial occlusion in the lower lobe of the right lung, and the tumor was closely related to the pulmonary artery and pulmonary vein; (C) After osimertinib treatment (January 5, 2022), CT showed significant shrinkage of the tumor, with a cross-sectional size of about $6.2 \text{ cm}\times 4.6 \text{ cm}$; (D) After osimertinib treatment (January 5, 2022), CT showed that the tumor had significant gaps with pulmonary arteries and pulmonary veins.

图1 奥希替尼治疗前后患者胸部 CT 图

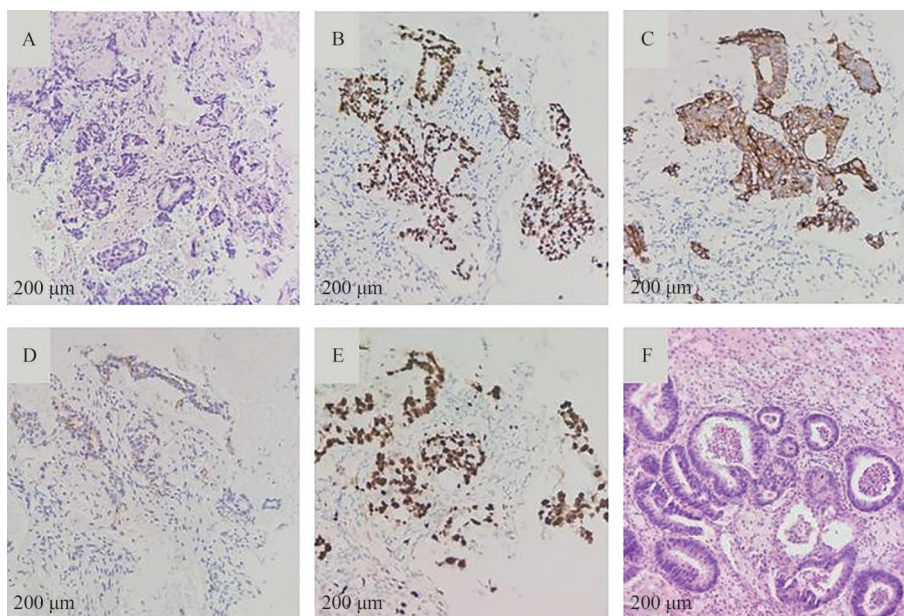
Fig. 1 Chest CT images of the patient before and after osimertinib treatment

转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)(图 2B)、细胞角蛋白 7(cytokeratin 7, CK7)(图 2C)、NapsinA(图 2D)、Ki-67(图 2E)表达阳性。同时,基因检测结果示 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变(由潍坊市人民医院病理科分子病理实验室采用荧光定量 PCR 法检测)(表 1)。患者肺恶性肿瘤临床分期 cT4N0M0、ⅢA 期,但拒绝化疗。经多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT)讨论后,治疗小组决定对此病例行奥希替尼新辅助靶向治疗 3~6 个月,根据治疗效果后期行肺癌根治术。患者于 2021 年 8 月 15 日至 2022 年 1 月 5 日口服奥希替尼 $80 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗。治疗期间,患者出现轻度皮疹,2 级腹泻,腹泻次数 1 日可达 3~4 次。轻度皮疹使用苯荷乳膏后缓解,腹泻服用蒙脱石散、洛哌丁胺片后可控制。

患者于 2022 年 1 月 5 日复查胸部强化 CT 提示右肺下叶肿物明显缩小,横断面大小约 $6.2 \text{ cm}\times 4.6 \text{ cm}$ (图 1C、1D)。复查肿瘤标志物,CEA $0.87 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、CYFRA211 $1.49 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、NSE $16.35 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 均恢复正常。经 MDT 再次讨论,患者可行根治性手术治疗,于 2022 年 1 月 17 日行全麻胸腔镜下右肺下叶切除+淋巴结清扫术+胸膜粘连松解术。术后病理显示浸润性腺癌(图 2F),中分化,伴大片坏死,肿瘤大小约 $6.0 \text{ cm}\times 5.0 \text{ cm}\times 4.5 \text{ cm}$,间质内见大量泡沫细胞聚集,局部见多核巨细胞及胆固醇肉芽肿形成,结合临床符合治疗后改变(图 3),未累及肺膜及支气管,未见明确脉管内癌栓及神经侵犯,淋巴结未见癌转移,病理学分期为 ypT3N0M0、ⅡB 期。IHC 结果示 TTF-1、CK7、NapsinA、Ki-67 表达阳性,PD-L1(22C3)肿瘤细胞比例评分(tumor proportion score, TPS) $<1\%$ (TPS=PD-L1 染色阳性肿瘤细胞数/活肿瘤细胞总数 $\times 100\%$)。术后肿瘤组织基因检测示 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变(45.80%)(由潍坊市人民医院病理科分子病理实验室采用二代高通量测序法检测)(表 2)。患者于 2022 年 2 月 2 日起继续口服奥希替尼 $80 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,期间出现轻度皮疹、2 级腹泻,对症处理后症状均缓解。术后 4 个月复查肿瘤标志物,CEA $0.67 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、CYFRA211 $1.45 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 均未异常升高。胸部 CT 平扫未见复发或转移(图 4)。

2 分析与讨论

肺恶性肿瘤局部晚期患者行姑息性切除获益欠佳。针对潜在可接受手术的局部晚期 NSCLC 患者,临床医生可给予术前新辅助治疗后再行手术。新辅



注:(A)肺活检标本苏木精-伊红染色图像($\times 200$);(B)肺活检标本免疫组化 TTF-1 图像($\times 200$);(C)肺活检标本免疫组化 CK7 图像($\times 200$);(D)肺活检标本免疫组化 NapsinA 图像($\times 200$);(E)肺活检标本免疫组化 Ki-67 图像($\times 200$);(F)术后切除肺组织苏木精-伊红染色切片($\times 200$)。

Note: (A) Hematoxylin and eosin stained image of lung biopsy specimen ($\times 200$); (B) IHC image of TTF-1 in lung biopsy specimen ($\times 200$); (C) IHC image of CK7 in lung biopsy specimen ($\times 200$); (D) IHC image of NapsinA in lung biopsy specimen ($\times 200$); (E) IHC image of Ki-67 in lung biopsy specimen ($\times 200$); (F) Hematoxylin and eosin stained image of the resected lung tissue ($\times 200$).

图2 穿刺活检组织苏木精-伊红染色和免疫组化检测结果及术后病理切片染色

Fig. 2 The hematoxylin and eosin stained image and immunohistochemical results of lung biopsy specimen and the stained image of the resected lung tissue

表1 术前 CT 引导下穿刺活检肺组织基因检测结果

Tab. 1 The gene detection results of CT-guided puncture biopsy lung tumor tissue before operation

检测内容	样本类型	检测结果	结果判读
EGFR Exon18 基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon19 基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon20 基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon21 基因突变	肿瘤组织	c.2573T>G p.L858R	突变
ALK 基因重排	肿瘤组织	—	阴性
ROS1 基因重排	肿瘤组织	—	阴性

注:病理诊断结果:肺浸润性腺癌;肿瘤细胞含量:35%;检测时间:2021年8月9日。

Note: Pathological diagnosis: lung invasive adenocarcinoma; Tumor cell content: 35%; Detection time: August 9, 2021.

助治疗可降低肿瘤分期,增加根治手术的成功率,提高患者术后生活质量和生存率^[9-10]。NSCLC 新辅助治疗以化疗为主,但患者整体获益并不理想。患者承担了较大的化疗毒副反应,如组织坏死,支气管、血管变性等。化疗易引起出血和支气管胸膜瘘,增

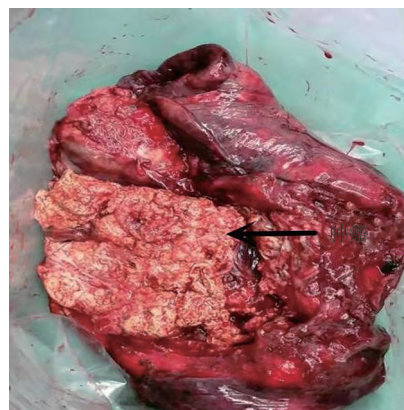


图3 切除的肺组织及肿物标本(肿瘤大小约 6.0 cm \times 5.0 cm \times 4.5 cm)

Fig. 3 The resected lung tissue and tumor specimen (size: 6.0 cm \times 5.0 cm \times 4.5 cm)

加手术难度及并发症发生率^[11]。EGFR-TKIs 的临床应用已彻底改变了晚期 EGFR 敏感性突变 NSCLC 患者的治疗局面^[12-13]。奥希替尼在晚期肺癌患者的治疗中展现了令人满意的疗效。在 ADAURA 研究中, NSCLC 患者也获益显著^[14-15]。

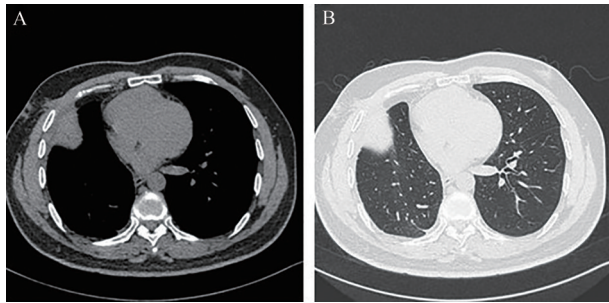
表 2 术后肿瘤组织基因检测报告

Tab. 2 The gene detection results of postoperative lung tumor tissue

检测内容	基因突变	样本类型	检测结果	结果判读
EGFR Exon18	基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon19	基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon20	基因突变	肿瘤组织	—	无突变
EGFR Exon21	基因突变	肿瘤组织	c.2573T>G p.L858R 45.80%	突变
KRAS Exon2(codon12/13)	基因突变	肿瘤组织	—	无突变
KRAS Exon3(codon61)	基因突变	肿瘤组织	—	无突变
ALK	基因重排	肿瘤组织	—	阴性
ROS1	基因重排	肿瘤组织	—	阴性

注:病理诊断结果:肺浸润性腺癌;肿瘤细胞含量:20%;检测时间:2022年1月30日。

Note:Pathological diagnosis: lung invasive adenocarcinoma; Tumor cell content: 20%; Detection time: January 30, 2022.



注:(A) 2022年5月24日纵隔窗未见复发;(B) 2022年5月24日肺窗未见复发。

Note: (A)No recurrence was observed in mediastinal window on May 24, 2022;(B)No recurrence in the pulmonary window on May 24, 2022.

图 4 术后 4 个月复查胸部 CT

Fig. 4 The chest CT images at 4 months after surgery

本例患者肿瘤巨大,且肿瘤与血管关系密切。经MDT讨论,肿瘤潜在可切除,需行术前新辅助治疗。患者拒绝化疗,且基因检测结果为EGFR 21外显子L858R阳性,因而直接选择第三代EGFR-TKI奥希替尼进行治疗。治疗4.5个月后,CT示肿瘤明显缩小。再次经MDT讨论,患者可以进行手术。肿瘤标志物水平可反映肿瘤细胞活性。本例患者肿瘤标志物CEA、CYFRA211及NSE水平在奥希替尼治疗后明显降低,也提示奥希替尼在本病例中有确切疗效。本例患者在新辅助治疗期间出现轻度皮疹及腹泻,对症治疗后好转。患者服用奥希替尼4.5个月后进行胸部强化CT检查,与治疗前比较,肿瘤阴影较前缩小。但奥希替尼在治疗肿瘤有效的同时是否对肿瘤周围组织造成类似的影响暂无相关报道。本例患者术中血管、气管及周围组织解剖结构较清晰,组织间隙较为疏松,手术切除顺利。

在新辅助靶向治疗领域,目前已有多项研究正在进行。CTONG 1103研究^[16]是一项样本量大、随访数据完整的II期随机对照研究,对比厄洛替尼与化疗用于EGFR突变阳性III A-N2期NSCLC患者新辅助及辅助治疗的疗效,共纳入72例患者。研究结果显示,厄洛替尼可改善患者的客观缓解率(objective response rate, ORR) (54.1% vs. 34.3%, $P=0.092$),尽管ORR差异无统计学意义,但中位PFS延长了10.1个月(21.5个月 vs. 11.4个月, $P<0.001$),且在手术率(83.8% vs. 68.6%)、R0切除率(73.0% vs. 62.9%)、淋巴结降期率(10.8% vs. 2.9%)及病理缓解率(10.7% vs. 0%)等方面也显示出一定优势。同时,厄洛替尼的安全性优于化疗,未发生3/4级毒性事件与意外不良事件。该项前瞻性研究首次在国际上为EGFR敏感突变III A-N2期NSCLC患者的新辅助靶向治疗提供了高级别循证医学证据。尽管结果可喜,但该研究仍然存在许多值得我们思考的问题:其ORR(54.1%)相对低于晚期肺癌的ORR(约70%);未出现病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的患者;淋巴结降期率低于预期;42天是否是新辅助靶向治疗的最佳时长;总生存期(overall survival, OS)数据尚未成熟。目前尚缺少在EGFR突变阳性NSCLC患者中行奥希替尼新辅助治疗的大型研究。北京大学肿瘤医院杨跃教授发起了一项多中心研究^[17],将奥希替尼用于可切除II A-III B期EGFR突变肺腺癌患者的新辅助治疗,结果显示,在纳入的40例患者中,ORR达71.1%,R0切除率达93.8%,显示出良好的疗效。而另一项奥希替尼新辅助治疗研究中,患者在放疗或术前每日口服奥希替尼,持续12周,有9例患者完成了12周奥希替尼治

疗,其中2例完全缓解、7例部分缓解,显示出奥希替尼新辅助治疗的较好效果^[18]。但目前奥希替尼在新辅助治疗领域仅有回顾性分析以及Ⅱ期单臂研究,尚无最终数据报告。Ⅱ期研究中纳入的患者为可切除的Ⅱ-ⅢA/B期,尚无详细数据显示具体分期。本病例分期属于T4N0M0、ⅢA期,新辅助治疗前肿瘤与周围血管组织关系密切,奥希替尼新辅助治疗后肿瘤体积明显缩小,达到了R0切除条件,在一定程度上为奥希替尼应用于新辅助治疗提供了有效的证据,且为此类潜在不可切除的患者提供了一定参考。本例患者在术后继续给予奥希替尼辅助治疗,可进一步跟踪以观后效。

3 总结

本例患者使用奥希替尼术前新辅助治疗取得了较好的效果,为潜在不可切除的EGFR突变NSCLC患者提供了一定参考。奥希替尼用于EGFR敏感突变型NSCLC患者术前新辅助治疗尚有许多问题需要解决,例如术前新辅助治疗时长、术后辅助治疗方案及时间均有待确定,服用靶向药物是否对血管、气管及周围组织产生影响尚不确定。对于EGFR突变型患者,奥希替尼是否可替代新辅助化、放疗等,仍需更多循证医学证据的支持和验证。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.

[3] AKUSHEVICH I, KRAVCHENKO J, YASHKIN A P, et al. Partitioning of time trends in prevalence and mortality of lung cancer [J]. Stat Med, 2019, 38(17): 3184-3203. DOI: 10.1002/sim.8170.

[4] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.

[5] HUI Z Z, ZHANG J L, REN Y L, et al. Single-cell profiling of immune cells after neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy in IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 607. DOI: 10.1038/s41419-022-05057-4.

[6] XIONG L W, LI R, SUN J Y, et al. Erlotinib as neoadjuvant therapy in stage IIIA (N2) EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: a prospective, single-arm, phase II study [J]. Oncologist, 2019, 24(2): 157-e64. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0120.

[7] ZHANG Y, FU F Q, HU H C, et al. Gefitinib as neoadjuvant therapy for resectable stage II-IIIa non-small cell lung cancer: a phase II study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 161(2): 434-442.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.131.

[8] MAZZONI F, PETRENI P, PERNA M, et al. Afatinib with subsequent surgery in stage III NSCLC with EGFR mutation: lessons learned from two clinical experiences [J]. Tumori, 2018, 104(6): NP5-NP9. DOI: 10.1177/0300891618775204.

[9] ZHAO Z R, GAO Y B, XUE Q, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review [J]. Target Oncol, 2021, 16(4): 425-434. DOI: 10.1007/s11523-021-00818-1.

[10] NAGASAKA M, GADGEEL S M. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(1): 63-70. DOI: 10.1080/14737140.2018.1409624.

[11] 黄焰, 张莉萍, 侯立坤, 等. 非小细胞肺癌新辅助治疗后手术切除标本的病理评估[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(7): 773-778. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201224-00962.

[12] LAMB Y N. Osimertinib: a review in previously untreated, EGFR mutation-positive, advanced NSCLC [J]. Target Oncol, 2021, 16(5): 687-695. DOI: 10.1007/s11523-021-00839-w.

[13] IMAMURA F, INOUE T, KUNIMASA K, et al. Switching from first or second generation EGFR-TKI to osimertinib in EGFR mutation-positive NSCLC [J]. Lung Cancer Manag, 2020, 9(2): LMT29. DOI: 10.2217/1mt-2020-0005.

[14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.

[15] WU Y L, TSUBOI M, HE J E, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(18): 1711-1723. DOI: 10.1056/nejmoa2027071.

[16] ZHONG W Z, CHEN K N, CHEN C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2235-2245. DOI: 10.1200/JCO.19.00075.

[17] LÜ C, FANG W, WU N, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIb lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial [J]. Lung Cancer, 2023, 178: 151-156. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.02.011.

[18] KIAN W, ROISMAN L C, CHERNOMORDIKOV E, et al. Neoadjuvant osimertinib in EGFR-mutant stage IIIA/B NSCLC: a phase 2 open-label pilot study [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): S1100. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.503.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 钟元, 王卫谦. 奥希替尼新辅助治疗ⅢA期EGFR突变肺腺癌后手术1例报道[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.20.

Cite this article as: ZHONG Yuan, WANG Weiqian. Osimertinib neoadjuvant therapy followed by thoracoscopic lobectomy for stage IIIA EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(1): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.20.