



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.18

文章编号: 2095-1264(2024)02-0252-04

免疫联合化疗逆转 MET D1228E 合并 EGFR L858R 介导的 MET 14 外显子跳跃突变肺腺癌耐药

张 星¹, 周玉玲², 言 欢¹, 秦浩越¹, 陈阳倩¹, 张聿达¹, 黄 哲¹, 向思琦¹, 马宏志³, 张 琳⁴, 曾 亮²,
杨 农^{2*}, 张永昌^{2*}

(¹南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南 衡阳, 421001; 湖南省肿瘤医院
²肺胃肠内科, ³头颈放疗二科, ⁴胸部放疗一科, 湖南 长沙, 410013)

摘要: 1 例间质-上皮细胞转化因子(MET)14 外显子跳跃突变的 IV 期肺腺癌患者服用 MET 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 赛沃替尼 8.5 个月后疾病进展 (PD), 耐药基因检测提示出现新的 MET 19 外显子 D1228E 及表皮生长因子受体 (EGFR) 21 外显子 L858R 错义突变。遂将治疗方案改为 EGFR-TKI 奥希替尼联合克唑替尼治疗, 23 天后临床症状加重, 复查 CT 提示 PD。经多学科诊疗 (MDT) 讨论, 将三线治疗方案改为以铂类为基础的化疗联合免疫治疗, 期间最佳疗效评价为部分缓解 (PR), 无进展生存期为 6.4 个月。目前, 对于 MET-TKIs 耐药后新发二次突变合并 EGFR 突变的患者尚无标准治疗方案, 本案例为此类患者提供了一种可供参考的后续治疗方案。

关键词: 肺腺癌; MET 14 外显子跳跃突变; 二次突变; 免疫联合化疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Immunotherapy combined with chemotherapy reversed MET D1228E and EGFR L858R-mediated drug resistance of lung adenocarcinoma with MET 14 exon skipping mutation

ZHANG Xing¹, ZHOU Yuling², YAN Huan¹, QIN Haoyue¹, CHEN Yangqian¹, ZHANG Yuda¹, HUANG Zhe¹, XIANG Siqi¹,
MA Hongzhi³, ZHANG Lin⁴, ZENG Liang², YANG Nong^{2*}, ZHANG YongChang^{2*}

(¹Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; ²Department of Pulmonary and Gastrointestinal Oncology Medicine, ³Department of Head and Neck Radiotherapy, ⁴Department of Thoracic Radiotherapy, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: A patient with stage IV lung adenocarcinoma and harboring mesenchymal-epithelial transition factor (MET) exon 14 skipping mutation, had disease progression (PD) after treatment for 8.5 months with savolitinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI). Then the results of next generation sequencing showed that MET exon 14 skipping mutation was accompanied with the newly occurred missense mutation of MET exon 19 D1228E and epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 21 L858R. Subsequently, the treatment regimen was changed to EGFR-TKI osimertinib combined with crizotinib as the second-line treatment. The clinical symptoms worsened 23 days later, and the reexamination of CT showed PD. After the discussion of multidisciplinary treatment (MDT), the third-line treatment was changed to immunotherapy plus platinum-based chemotherapy. The best therapeutic response achieved partial response (PR) and the progression-free survival was

作者简介: 张星, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肺胃肠道肿瘤。

*通信作者: 杨农, 男, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 肺胃肠道肿瘤; 张永昌, 男, 博士生导师, 副主任医师, 研究方向: 肺胃肠道肿瘤。

6.4 months. At present, there is no standardized treatment for patients who got MET-secondary mutation combined with EGFR mutation after MET-TKI resistance. This report implied immunotherapy plus chemotherapy may be a good treatment option for such patients.

Keywords: Lung adenocarcinoma; MET exon 14 skipping mutation; Secondary mutation; Immunotherapy plus chemotherapy

0 前言

间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)原癌基因编码 cMET 蛋白,促进肿瘤生长和转移^[1]。在肺癌中,MET 基因被认为是继 EGFR、ALK 和 ROS1 之后的另一个重要的肿瘤驱动基因,其中,MET 14 外显子跳跃突变在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的发生率约为 3%^[2]。MET-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),如克唑替尼、赛沃替尼等,在 MET 14 外显子跳跃突变 NSCLC 患者中均显示出良好的反应,并被纳入 MET 突变患者的标准治疗中。虽然 MET 抑制剂显示了良好的抗肿瘤作用,但仍无可避免耐药。MET 抑制剂耐药途径主要包括 MET 依赖性 & 非依赖性耐药突变。有研究指出, MET 基因中 D1228、Y1230、L1195 及 F1200 是常见的二次突变位点^[3],PI3K 信号通路及 FGFR1、EGFR、KRAS 的扩增等则是 MET 抑制剂非依赖性耐药的机制^[4-5]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变是肺癌中最常见的驱动基因突变,约占肺癌的 20%,奥希替尼已被纳入此类患者的一线治疗指南,一线无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 19.8 个月^[6-8]。克唑替尼是一种针对 ALK、MET 和 ROS1 等多靶点的小分子 TKI。亚洲胸部肿瘤研究小组(Asian Thoracic Oncology Research Group, ATORG)共识推荐卡马替尼、赛沃替尼和替泊替尼用于 MET 14 外显子跳跃突变转移性 NSCLC 患者的一线、二线或后续治疗。若无 MET 选择性抑制剂可用,可考虑克唑替尼二线及以上治疗^[9]。程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)及其配体 PD-L1 的抑制剂在肺癌中取得了很好的疗效,能延长患者的总生存期(overall survival, OS)。一项 III 期临床试验 KEYNOTE-189 研究指出,对于既往未经治疗且无 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞 NSCLC 患者,与单独化疗相比,在培美曲塞联合铂类化疗的基础上加用帕博利珠单抗可显著延长 OS 和 PFS(化疗组 vs. 免疫联合化疗组:中

位 PFS 4.9 个月 vs. 8.8 个月,中位 OS 11.3 个月 vs. 未达到)^[10]。

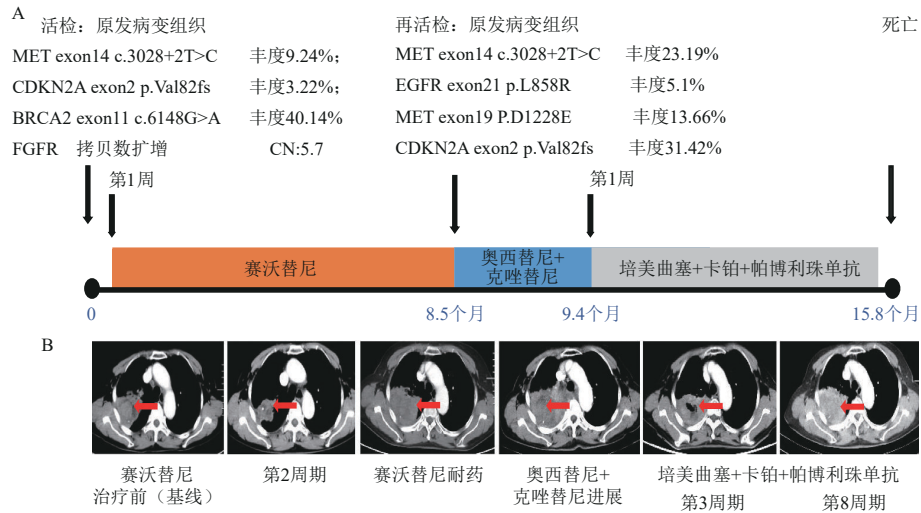
然而,目前对于 MET-TKIs 耐药后合并 EGFR 突变的患者尚无标准治疗方案。本文报告了 1 例携带 MET 14 外显子跳跃突变的肺腺癌患者,对 MET 抑制剂赛沃替尼耐药后,出现新的 EGFR 21 外显子 L858R 获得性突变,随后采取奥希替尼联合克唑替尼双靶治疗模式,出现原发耐药,改为免疫联合化疗后获得了良好疗效,最佳疗效为部分缓解(partial response, PR),PFS 为 6.4 个月。迄今为止,本案例是第一例免疫联合化疗在 MET-TKIs 耐药后出现二次突变合并 EGFR L858R 突变患者中的疗效报道。

1 病例资料

患者女,66 岁,无吸烟史,2019 年 6 月 8 日因“咳嗽、右侧胸痛 1 个月”就诊于邵阳学院附属第一医院。胸部 CT 发现右肺上叶尖后段可见一大约 7.5 cm×5.8 cm 的软组织密度灶。2019 年 6 月 21 日,患者转诊湖南省肿瘤医院,行右肺上叶穿刺活检,病理结果为低分化腺癌;免疫组化结果:CK(+),TTF-1(+),NapsinA(+),CK7(+),CK5/6(-),P63 少数(+),Vim(+),WT-1(-),CR(-),D2-40(-),CgA(-),Syn(-),Ki-67 约 50%;临床诊断为:原发性支气管肺癌,右肺周围型腺癌(cT3N3M1)IV 期;对患者肺组织标本进行二代测序(next-generation sequencing, NGS)(燃石医学 168 genes panel),结果提示 MET 基因外显子 14 区域存在可变剪切突变(c.3028 +2T>C,丰度 9.24%)。患者于 2019 年 7 月 9 日开始接受赛沃替尼(400 mg/次,1 次/天,口服)治疗,用药 6 周后复查,胸部增强 CT 显示右肺上叶肿块长径缩小至 2.1 cm,较治疗前缩小 71%,根据实体瘤反应评估标准 1.1 版评估为 PR,治疗期间患者病情稳定。2020 年 3 月 18 日复查 CT 提示肺部原发灶增大,双侧肾上腺新发转移证实疾病进展,PFS 为 8.5 个月。2020 年 3 月 19 日再次行肺穿刺活检并进行 NGS 检测,病理提示肺腺癌;组织高通量基因检测提示:MET 基因外显子 14 区域存在可变剪切突变(c.3028 +2T>C,丰度

23.19%); EGFR 基因外显子 21 区域存在错义突变 (c.2573T>G p.Leu858Arg, 丰度 5.10%); MET 基因外显子 19 区域存在错义突变 (p.D1228E c.3684C>A p. Asp1228Glu, 丰度 13.66%)。予以奥希替尼 (80 mg/次, 1 次/天, 口服) 联合克唑替尼 (250 mg/次, 2 次/天, 口服) 双靶治疗, 23 天内再次进展。鉴于患者多线耐药, 目前尚无标准治疗方案, 经多学科诊疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 讨论, 于 2020 年 5 月 1 日将治疗方案更改为培美曲塞 (500 mg·m⁻²

静脉滴注, d1)+顺铂 (100 mg·m⁻² 静脉滴注, d1) 联合帕博利珠单抗 (200 mg 静脉滴注, 每 3 周 1 次) 免疫治疗。复查 CT 显示原发灶长径缩小至 6.5 cm, 右侧肾上腺转移灶长径缩小至 3.3 cm, 整体病灶较治疗前缩小 37%, 疗效评价为 PR。6.4 个月后复查, 原发病灶进展, 给予紫杉醇 (白蛋白结合型) (260 mg·m⁻² 静脉滴注, d1)+安罗替尼 (8 mg/次, 1 次/天, 口服) 治疗 3 个月, 因无法耐受化疗副反应停止治疗。2021 年 10 月, 患者因疾病进展去世, OS 为 27 个月 (图 1)。



注: (A)患者治疗史及基因检测结果;(B)治疗过程中原发病灶的影像学改变。

Note: (A) Patient's treatment history and results of genetic testing; (B) Imaging changes of primary lesion lung during treatment.

图1 患者的治疗时间轴及影像学改变

Fig. 1 Patient's treatment timeline and imaging changes

2 讨论

本文报告了1例初始携带MET 14外显子跳跃突变的肺癌患者,在出现MET-TKI耐药后,分子检测提示新发MET 19外显子D1228E二次突变合并EGFR 21外显子L858R错义突变。本案例是目前第一例免疫联合化疗在MET-TKIs耐药后新发MET二次突变合并EGFR突变患者中的疗效报道,为此类患者提供了一种可供参考的后续治疗方案^[11]。

本研究发现,对于MET-TKIs耐药后出现二次突变合并EGFR突变的患者予以奥希替尼联合克唑替尼双靶治疗疗效差,推测可能与二者的耐药机制相关。奥希替尼常见耐药机制包括EGFR依赖性和非依赖性耐药。其中,C797X突变、G796X突变及EGFR扩增可导致EGFR依赖性耐药;而MET扩增,PI3K/AKT、RAS/MAPK/ERK、JAK/STAT等信号通路改变,细胞周期基因改变及组织学变化则可导致

EGFR非依赖性耐药。奥希替尼对该患者疗效不佳可能与MET信号通路激活导致EGFR耐药有关。研究表明,c-Met扩增在第一代和第三代EGFR-TKIs耐药中起着重要作用;MET扩增通过EGFR非依赖性人表皮生长因子受体3(ErbB3)磷酸化和下游信号通路的激活,为EGFR抑制剂提供旁路激活信号通路,从而导致EGFR-TKIs耐药^[12-13]。EGFR耐药与MET扩增或cMET信号通路激活有关,而患者本身伴有MET突变,信号通路处于激活状态,导致EGFR-TKI疗效差。MET-TKIs可分为I型、II型和III型3种类型,赛沃替尼和克唑替尼同为I型ATP竞争性抑制剂,赛沃替尼耐药后予以同类型药物治疗可能是导致患者疾病控制不佳的原因。

PD-1/PD-L1轴在肿瘤微环境的免疫抑制中起重要作用^[14]。在KEYNOTE-010研究中,帕博利珠单抗组OS明显长于多西他赛组(14.9个月 vs. 8.2个月)。既往研究报道,肿瘤突变负荷(tumor mutation-

al burden, TMB)与NSCLC患者对帕博利珠单抗的治疗反应密切相关^[15]。而MET 14外显子突变的NSCLC患者平均TMB为6.9个突变/Mb(参考值0~197.9个突变/Mb),低于肺癌总体人群(平均10.7个突变/Mb)^[16]。在MET 14外显子跳跃突变的NSCLC患者中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)单药治疗临床获益有限,PFS为3.4个月^[17]。基于上述研究结果,我们选择化疗联合免疫治疗作为该患者的三线治疗方案,最终PFS为6.4个月。ICIs联合治疗可能是克服MET 14外显子跳跃突变NSCLC患者耐药的具有潜力的治疗策略,化疗联合免疫治疗可能更适用于此类患者,为其带来生存获益。

综上所述,本文报告了1例初始携带MET外显子14跳跃突变的肺腺癌患者在出现MET-TKI耐药后发生二次突变合并EGFR 21外显子L858R错义突变。本案例针对该患者提供了一种合适的治疗策略,体现了化疗联合免疫治疗在携带MET合并EGFR突变NSCLC患者中的疗效,对逆转MET-TKIs耐药具有重要意义。当然,我们还需要更多的临床队列数据来验证此类患者治疗方案的疗效,并为克服MET-TKIs耐药探索更多的治疗思路,以获得更好的疗效。

参考文献

[1] MOOSAVI F, GIOVANNETTI E, SASO L, et al. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(8): 533–566. DOI: 10.1080/10408363.2019.1653821.

[2] VUONG H G, HO A T N, ALTIBI A M A, et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2018, 123: 76–82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.006.

[3] REUNGWETWATTANA T, LIANG Y, ZHU V, et al. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: the Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable [J]. *Lung Cancer*, 2017, 103: 27–37. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.11.011.

[4] LI A N, YANG J J, ZHANG X C, et al. Acquired MET Y1248H and D1246N mutations mediate resistance to MET inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4929–4937. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3273.

[5] HAN S, FANG J, LU S, et al. Response and acquired resistance to savolitinib in a patient with pulmonary sarcomatoid carcinoma harboring MET exon 14 skipping mutation: a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7323–7328. DOI: 10.2147/OTT.S210365.

[6] MENT L R, DUNCAN C C, EHRENKRANZ R A. Intraventricular hemorrhage of the preterm neonate [J]. *Semin Perinatol*,

1987, 11(2): 132–141.

[7] 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.

[8] REMON J, STEUER C E, RAMALINGAM S S, et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i20–i27. DOI: 10.1093/annonc/mdx704.

[9] AHN M J, MENDOZA M J L, PAVLAKIS N, et al. Asian Thoracic Oncology Research Group (ATORG) expert consensus statement on MET alterations in NSCLC: diagnostic and therapeutic considerations [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(8): 670–685. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.012.

[10] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.

[11] SKOULIDIS F, HEYMACH J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 495–509. DOI: 10.1038/s41568-019-0179-8.

[12] WANG Q M, YANG S, WANG K, et al. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 63. DOI: 10.1186/s13045-019-0759-9.

[13] HE J Y, HUANG Z R, HAN L Z, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90. DOI: 10.3892/ijo.2021.5270.

[14] LI Y Q, LIANG L, DAI W X, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 55. DOI: 10.1186/s12943-016-0539-x.

[15] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.

[16] SCHROCK A B, FRAMPTON G M, SUH J, et al. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1493–1502. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.004.

[17] MAZIERES J, DRILON A, LUSQUE A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321–1328. DOI: 10.1093/annonc/mdz167.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 张星, 周玉玲, 言欢, 等. 免疫联合化疗逆转MET D1228E合并EGFR L858R介导的MET 14外显子跳跃突变肺腺癌耐药[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(2): 252–255. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.18.

Cite this article as: ZHANG Xing, ZHOU Yuling, YAN Huan, et al. Immunotherapy combined with chemotherapy reversed MET D1228E and EGFR L858R-mediated drug resistance of lung adenocarcinoma with MET 14 exon skipping mutation [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 252–255. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.18.