

EGFR-KDD 突变并受益于靶向治疗而对免疫治疗不敏感的肺腺癌 1 例分析

A Case of Lung Adenocarcinoma Patient with EGFR-KDD Mutation Benefit from Targeted Therapy and Not Sensitive to Immunotherapy

SHI Zhi-yong, YAO He-feng, WANG Wen-xian, SHAO Lan, LOU Guang-yuan

石志永¹, 姚鹤峰², 王文娴¹, 邵岚¹, 娄广媛¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院, 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 湖州市中医院, 浙江 湖州 313000)

主题词: EGFR-KDD; 肺癌; NGS; 免疫检查点抑制剂; 靶向药物
中图分类号: R734.2 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2022)06-0521-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B014

表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 基因最常在非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 患者中发生突变。50%~60% 的亚洲 NSCLC 患者在 18~21 号外显子中存在 EGFR 突变, 其中外显子 19 缺失突变和 21 外显子 L858R 突变占 80%~90%, 其余 10%~20% 为罕见突变^[1-3]。利用下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 可以高精度和特异性检测罕见的致癌突变。EGFR 激酶区复制 (kinase domain duplication, KDD) 是上述罕见突变的 NSCLC 致癌驱动突变之一, 发生率仅为 0.2%^[4]。EGFR-KDD 最初在胶质母细胞瘤中被报道, 其可导致 EGFR 的配体和二聚体独立组成活性^[5-6]。体外研究表明, EGFR-KDD 在体外也可以促进肿瘤生长^[7]。据报道, 在 NSCLC 中, EGFR-KDD 患者受益于 EGFR-TKI^[7-12], 包括阿法替尼和埃克替尼。本文报道 1 例经 NGS 鉴定具有 EGFR-KDD 突变的 63 岁中国肺腺癌患者, 通过化疗和靶向药物在内的多线治疗实现了长期生存, 但对免疫治疗不敏感, 证明了靶向药物在治疗 EGFR-KDD 中的重要作用, 因此在携带 EGFR 罕见突变的特定亚组中, 需要谨慎选择免疫疗法。

1 临床资料

2017 年 7 月, 一名 63 岁不吸烟女性因“胸闷 2

石志永、姚鹤峰为共同第一作者

通信作者: 娄广媛, E-mail: louguangyuan0915@163.com

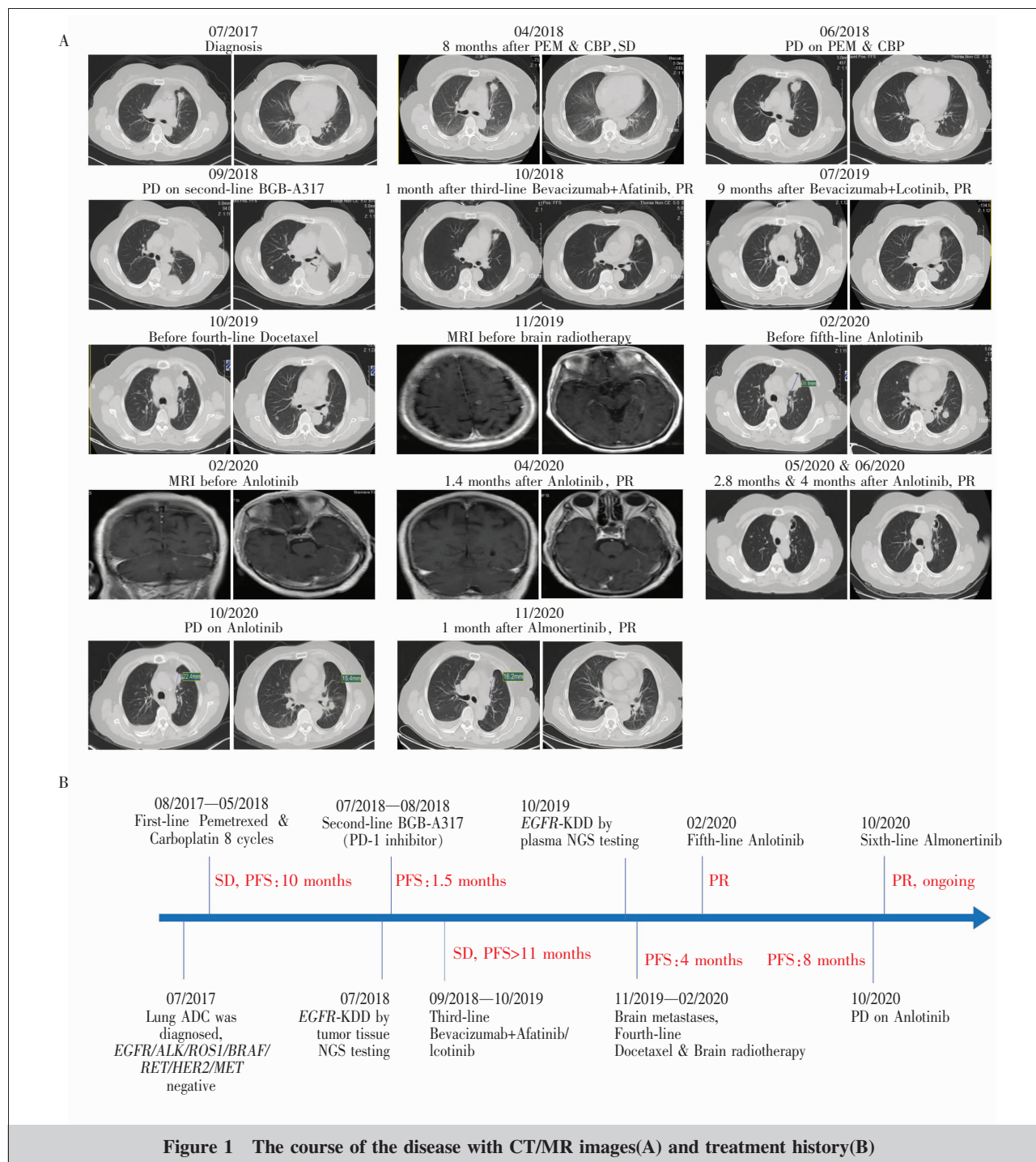
收稿日期: 2022-04-14; 修回日期: 2022-06-13

个多月”主诉入院。CT 显示左上叶有孤立性肿块伴左侧胸腔积液。左肺发现多个小结节提示转移可能 (Figure 1A)。胸腔积液细胞学见异形上皮细胞团, 考虑腺癌。患者随后被诊断为: 肺腺癌 (cT₁N_xM_{1a}, IV 期), 于 2017 年 7 月 30 日转诊至复旦大学附属肿瘤医院。获得血浆样本通过 PCR 进行基因检测, 但未发现 EGFR 18~21 外显子突变。同时, 从胸腔积液细胞块中提取 DNA 进行 NGS 基因检测, 针对 7 个常见肺癌驱动基因 (即 EGFR、ALK、BRAF、ROS1、RET、HER2 和 MET) 进行基因检测, 7 个基因均为阴性。该患者于 2017 年 8 月至 2018 年 5 月接受标准一线“培美曲塞 (800 mg)+卡铂 (425 mg)”4 个周期治疗, 随后接受 8 个周期培美曲塞 (800 mg, d₁) 维持治疗。根据 RECIST v1.1, 患者治疗期间病情稳定, 随后在大约 10 个月内发生肿瘤进展 (Figure 1B)。

2018 年 6 月, 该患者接受了左肺肿块的粗针活检。病理检查显示: 中低分化腺癌。免疫组化结果: P40(-)、CK5/6(-)、TTF1(+)、CK7(+)、Napsin A(+)、P63(-) (Figure 2)。

使用定制的 139 个肺癌相关基因组 (Geneseeq-Pulmocan[®] 组) 再次对组织活检样本进行靶向 NGS 检测。检测到了 EGFR 17 外显子~25 内含子的激酶区复制 (EGFR-KDD) [突变等位基因频率 (MAF): 22.7%] (Figure 3A) 和 EGFR 扩增 2.8 倍, 未检测到其他突变。

2018 年 7 月至 8 月, 该患者被纳入一种新型 PD-1 抑制剂 BGB-A317 的 III 期临床试验 (BGB-A317-303) (zjzlyy 伦理批件号: IRB-[2017]172 号)。该试验是一项针对 III 期和 IV 期 NSCLC 患者的随机、开放标签、多中心 III 期研究, 旨在比较 BGB-A317 与多西他赛在二线或三线组的疗效和安全性。患者每 3

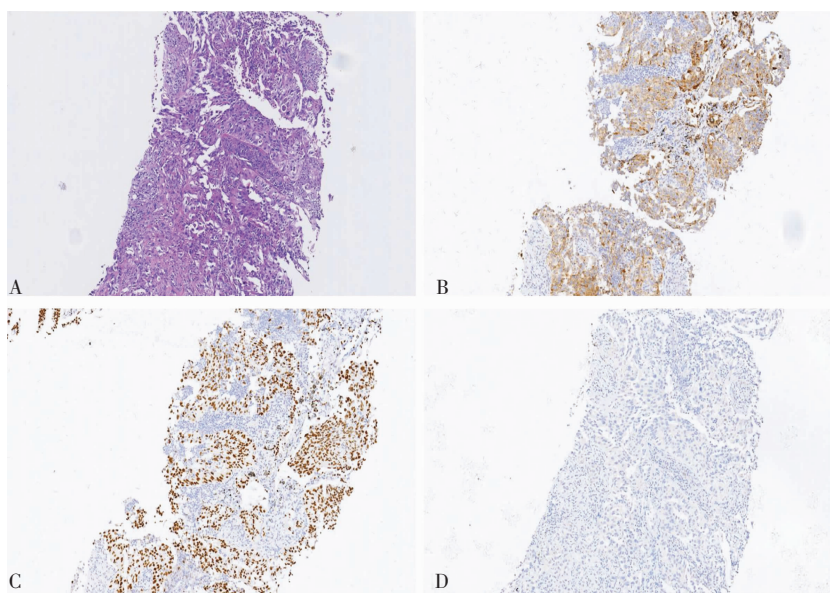


周静脉注射 BGB-A317 200 mg。但治疗效果较差,仅持续 1.5 个月。

在发现 *EGFR*-KDD 突变后,患者从 2018 年 9 月开始接受贝伐珠单抗(400 mg)联合阿法替尼(40 mg, qd)的靶向治疗。然而,患者服用阿法替尼后 1 个月内产生了难以忍受的副作用,因此改为使用埃克替尼 11 个月。最佳疗效为部分缓解(partial response,

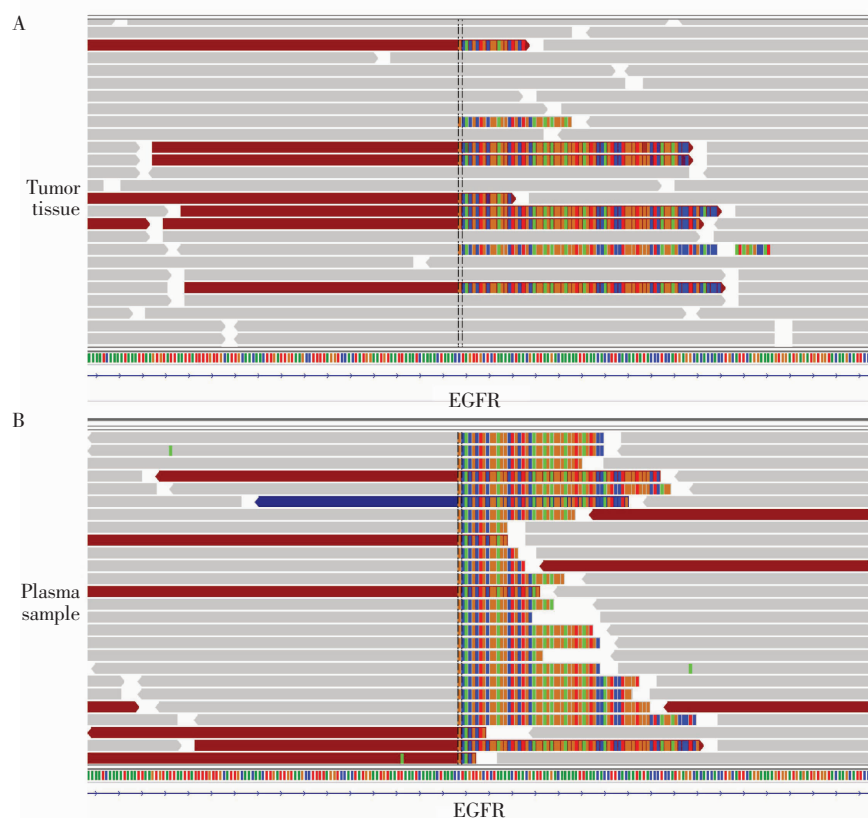
PR),直至患者双肺结节增大,提示病情进展(Figure 1B)。三线治疗的无进展生存期 (progression free survival, PFS)为 13 个月。

2019 年 10 月,采集了血浆 cfDNA 样本,使用 425 个癌症特异性基因的靶向 NGS(GeneseeqPrime® 面板)寻找导致埃克替尼耐药的潜在机制。然而,没有检测到 *T790M* 或 *EGFR* 扩增。*EGFR*-KDD 保留在血



Notes: A: HE result showed lung adenocarcinoma; B: Napsin A positive expression; C: TTF-1 positive expression; D: P40 negative expression

Figure 2 HE results of the patient(x100)



Notes: The bottom of each panel consists of the *EGFR* reference sequence with nucleotides shown. Yellow vertical dashed lines indicate the breakpoint sites. *EGFR* exon 17 to intron 25 duplications were detected in both tumor tissue (A) and plasma sample (B)

Figure 3 Visualization of *EGFR*-KDD variants using the IGV Browser

浆 ctDNA 中 (MAF:3.0%)(Figure 3B),伴随着 *ERBIN* p.P814S (MAF:0.8%)、*MAP3K4* p.A207G (MAF:0.8%) 和 *CYP2A6*pP468L (MAF:1.3%)的突变。肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)估计为 4.6 个突变/Mb。

2019 年 11 月至 2020 年 2 月,患者接受多西他赛作为四线化疗(90 mg,d₁)。同时,由于磁共振成像(MRI)显示脑实质多处转移灶(Figure 1),患者接受了脑部放疗 (PTV D_T 3 000 cGy/10 F)以控制肿瘤,PFS 为 4 个月。

根据 ALTER 0303 临床试验的结果,该患者从 2020 年 2 月 25 日开始接受了 2 个周期的安罗替尼(10 mg,口服,d₁₋₁₄)治疗。肺和转移性病灶均缩小,部分伴空洞形成,达到 PR;脑部 MRI 显示脑转移瘤显著缩小。2020 年 10 月 CT 扫描显示双肺转移结节增大,提示疾病进展。安罗替尼治疗的 PFS 为 8 个月。2020 年 10 月采集了血浆 cfDNA 样本,使用 425 个癌症特异性基因的靶向 NGS (GeneseeqPrime® 面板)寻找潜在机制。然而,患者血浆 ctDNA 仍然只有 *EGFR*-KDD 突变(MAF:2.9%)。由于没有标准的治疗方案,选择了阿美替尼治疗。患者达到 PR,肺结节减少,PFS 超过 3 个月(Figure 1)。

2 讨论

大多数具有 *EGFR*-KDD 突变的 NSCLC 患者报告 *EGFR*-TKI 预后良好^[10]。2015

年, Baik 等^[5]报道了 1 例 45 岁的 *EGFR*-KDD 突变患者, 该患者接受 *EGFR*-TKI 治疗后存活超过 10 年。然而, 另有报道 1 例 59 岁的中国 *EGFR*-KDD 突变患者接受阿法替尼治疗后仅持续缓解了 10 个月^[9]。本研究中该例患者经过多线治疗, 生存时间已达到 30 多个月。令人鼓舞的是, *EGFR*-TKI 三线治疗的 PFS 长达 13 个月, 与第一代 *EGFR*-TKI 一线治疗的一般 PFS 相似。

值得注意的是, 经过几线化疗和 *EGFR*-TKI 后, 安罗替尼作为五线治疗贡献了超过 7 个月的 PFS。安罗替尼是一种小分子多靶点 TKI, 通过直接抑制 *VEGFR*、*c-Kit* 和 *FGFR* 等多个靶点来抑制肿瘤发展和血管生成。ALTER-0303 试验表明, 在三线治疗中使用安罗替尼可显著延长晚期 NSCLC 的 PFS 和总生存期 (overall survival, OS), 包括脑转移患者^[13-14]。此外, 安罗替尼与化疗、靶向治疗和免疫治疗联合作为晚期 NSCLC 的一线治疗也显示出良好的疗效, 具有可控的安全性^[15]。尽管该患者在对先前的靶向药物产生耐药后没有获得性 *EGFR* T790M 突变, 但也受益于第三代 *EGFR*-TKI 阿美替尼。据报道, 阿美替尼对于接受第一代 *EGFR*-TKI 后出现 *EGFR* T790M 突变的晚期 NSCLC 患者是有效且安全的^[16]。Li 等^[17]还报道了 1 例 *EGFR*-KDD 突变患者受益于第三代 *EGFR*-TKI 奥希替尼, PFS 长达 21 个月。因此, *EGFR*-KDD 突变的患者可以选择第三代 *EGFR*-TKI 作为更好的治疗方案。未来, 我们应该探索哪种 *EGFR*-TKI 更适合作为 *EGFR*-KDD 突变患者的一线治疗。

免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint inhibitors, ICIs) 对晚期 NSCLC 患者的疗效和生存率有显著提高^[18-20]。然而, 根据以往的研究分析^[21], 对于 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者不建议使用 ICIs。本文病例显示该突变未从 ICIs 治疗中获益。然而, 在 Li 等^[17]的报道中, 患者对作为四线抢救治疗的纳武单抗敏感。因此, 如何在这类人群中选择免疫治疗仍存在争议。例如, 根据 PD-L1 表达或 TMB, 选择 ICIs 单药还是联合治疗, 值得进一步探索。

以往研究表明, 约 3%~10% 的 *EGFR* “野生型” 患者对 *EGFR*-TKI 敏感, 这表明其中一些患者可能携带常规方法无法检测到的罕见 *EGFR* 突变^[4, 18]。相比之下, NGS 允许进行高通量的多重测试, 并且能

够在没有任何先验知识的情况下捕获罕见的遗传变异。本例中, 多基因 NGS 检测在患者一线治疗进展后有效地揭示了 *EGFR*-KDD 并指导治疗选择。后续 ctDNA 监测也为及时更换后线治疗提供了依据。

本研究报道了 1 例 *EGFR*-KDD 驱动的晚期 NSCLC 特殊病例, 该患者受益于多系列化疗、*EGFR*-TKI 和安罗替尼治疗, 但对免疫治疗不敏感, 为未来的 *EGFR*-KDD 患者提供了有价值的治疗选择。该病例也强调了全面基因组分析在识别罕见的驱动基因以指导治疗决策的重要性。

参考文献:

- [1] Marrett E, Kwong WJ, Chow LQ. Factors associated with time to *EGFR* TKI treatment in patients with non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(13): 1535-1544.
- [2] Attili I, Passaro A, Pisapia P, et al. Uncommon *EGFR* compound mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review of available evidence [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(1): 255-266.
- [3] Hayashi H, Nadal E, Gray JE, et al. Overall treatment strategy for patients with metastatic NSCLC with activating *EGFR* mutations[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(1): e69-e82.
- [4] Costa DB. Kinase inhibitor-responsive genotypes in *EGFR* mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(3): 331-337.
- [5] Baik CS, Wu D, Smith C, et al. Durable response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a lung cancer patient harboring epidermal growth factor receptor tandem kinase domain duplication[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): e97-e99.
- [6] Ozer BH, Wiepz GJ, Bertics PJ. Activity and cellular localization of an oncogenic glioblastoma multiforme-associated *EGF* receptor mutant possessing a duplicated kinase domain[J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 855-864.
- [7] Gallant JN, Sheehan JH, Shaver TM, et al. *EGFR* kinase domain duplication (*EGFR*-KDD) is a novel oncogenic driver in lung cancer that is clinically responsive to Afatinib[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(11): 1155-1163.
- [8] Wang XF, Zhao QT, Chen C. Afatinib achieved remarkable disease control in a Chinese patient with lung adenocarcinoma harboring rare *EGFR* exon 18-25 kinase domain duplication[J]. *Am J Ther*, 2020, 27(5): e535-e537.

- [9] Wang J, Li X, Xue X, et al. Clinical outcomes of EGFR kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(11):2677–2682.
- [10] Zhu YC, Wang WX, Xu CW, et al. Lung adenocarcinoma patient with an EGFR kinase domain duplication (KDD) and the response to icotinib[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(5): E359–E363.
- [11] Zhang LD, Gao H, Qin SM, et al. Osimertinib is an effective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor choice for lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 18–25 kinase domain duplication: report of two cases[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e486–e490.
- [12] He C, Wang Y. Role of the EGFR-KDD mutation as a possible mechanism of acquired resistance of non-small cell lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(2): 30.
- [13] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1569–1575.
- [14] Jiang S, Liang H, Liu Z, et al. The impact of Anlotinib on brain metastases of non-small cell lung cancer: post hoc analysis of a phase III randomized control trial (ALTER0303)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): e870–e874.
- [15] Han B, Chu T, Shi C, et al. Efficacy and safety of combining Anlotinib and Erlotinib as a first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):S646–S647.
- [16] Lu S, Wang Q, Zhang G, et al. Efficacy of Aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M + NSCLC: updated post-national medical products administration approval results from the apollo registrational trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3):411–422.
- [17] Li J, Yan J, Cao R, et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR kinase domain duplication (EGFR-KDD) confers sensitivity to Osimertinib and Nivolumab: a case report[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:575739.
- [18] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:1823–1833.
- [19] Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6):586–597.
- [20] Jiang M, Liu C, Ding D, et al. Comparative efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 for the treatment of non-small cell lung cancer: a network Meta-analysis of 13 randomized controlled studies[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:827050.
- [21] Yang H, Zhu J, Xiao R, et al. EGFR mutation status in non-small cell lung cancer receiving PD-1/PD-L1 inhibitors and its correlation with PD-L1 expression: a meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (5): 1001–1016.