

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.044

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.044>

# 1 例 EGFR 敏感突变局部晚期肺鳞癌病例报告及文献复习

詹志翔, 冯海林, 廖凌峰

(信阳市中心医院肿瘤内一科, 河南 信阳 464000)

**[摘要]** 报告1例信阳市中心医院经病理确诊、EGFR检测敏感突变的局部晚期肺鳞癌, 该患者为一老年男性, 不能耐受同步放化疗后序贯接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗, 效果显著, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)达19个多月, 后期病情进展后再次行基因检测(液态活检), 发现T790M突变, 给予第3代TKI奥希替尼治疗后仍然有效。对于III期不可切除的局部晚期肺鳞癌, EGFR基因检测非常重要, 同步放化疗后序贯EGFR-TKIs分子靶向药物的治疗模式, 可延长此类患者的生存时间和提高生活质量。

**[关键词]** EGFR敏感突变; 局部晚期肺鳞癌; 靶向治疗

## A case of locally advanced lung squamous cell carcinoma with EGFR sensitive mutation and literature review

ZHAN Zhixiang, FENG Hailin, LIAO Lingfeng

(Department of Oncology, Xinyang Central Hospital, Xinyang Henan 464000, China)

**Abstract** A case of locally advanced lung cancer confirmed by pathology in Xinyang Central Hospital was reported. The patient was an elderly male who could not tolerate sequential EGFR-TKI treatment after synchronous radiotherapy and chemotherapy. Progression-free survival (PFS) reached more than 19 months. Gene detection (liquid biopsies) was performed again after the later stage of the disease. It was found that T790M mutation was still effective after treatment with the third generation TKI dovitinib. For stage III unresectable locally advanced lung cancer, EGFR gene detection is very important. Sequential EGFR-TKIs molecular targeted drugs after synchronous radiotherapy and chemotherapy can prolong the survival time and improve the quality of life of these patients.

**Keywords** EGFR sensitive mutation; locally advanced lung squamous cell carcinoma; targeted therapy

近十几年来, 以表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)为代表的分子靶向药物在非小细胞肺癌的治疗中取得了很大进展。

EGFR突变与国籍、性别、种族、吸烟史和组织学类型密切相关。大洋洲肺腺癌患者中EGFR突变率为12%, 亚洲肺腺癌患者中EGFR突变率为30%~51.4%<sup>[1]</sup>。EGFR-TKIs治疗通过影响肿瘤的信

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-08

通信作者 (Corresponding author): 詹志翔, Email: 153169758@qq.com

号转导来抑制肿瘤发展, 它除具有选择性——亚裔、腺癌、非吸烟患者、EGFR突变者疗效优于化疗, 还具有良好的安全性, 并且使用方便, 能够维持较好的生活质量<sup>[2]</sup>。目前对EGFR突变的临床研究主要集中于肺腺癌。基于国内外报道数据, 肺鳞癌患者EGFR基因突变率较低, 且存在一定差异; 目前对于是否常规行肺鳞癌患者的EGFR基因突变状态检测存在争论。国内研究中EGFR基因检测方法仍不一致, EGFR基因突变率仍有较大波动, 但显示女性、不吸烟者为肺鳞癌EGFR基因突变优势人群。对于局部晚期不可切除的III期非小细胞肺癌, 目前同步放化疗是标准治疗方案。但是对于存在驱动基因阳性的局部晚期非小细胞肺癌, 目前国内相关研究较少。

现将信阳市中心医院肿瘤内一科1例EGFR敏感突变局部晚期肺鳞癌的病例报告如下并做文献复习。

## 1 临床资料

患者为一老年男性, 以“咳嗽、胸闷2个月余, 胸痛伴痰中带血1周”为主诉入院。入院2个月前无诱因出现咳嗽、胸闷, 无发热、咯血症状, 在当地医院给予“消炎”治疗, 无明显好转, 入院1周前出现胸痛、痰中带血, 遂就诊于当地某医院, 胸部CT提示: 右肺中叶占位性病变。既往“甲状腺功能亢进”病史10余年, “糖尿病”史5年, 口服降糖药控制, 血糖控制不理想。否认“结核”病史。吸烟: 10支/d, 30年。已戒烟。家族史: 无特殊。入院体格检查: 皮肤干燥, 颜面部可见轻度皮疹, 无溃疡出血, 桶状胸。锁骨上及腋下浅表淋巴结未触及肿大, 肝及脾肋缘下未触及, 双下肢无指凹性水肿。双侧胸部叩诊呈过清音。双肺部呼吸音减弱, 未闻及干湿啰音。入院后辅助检查: 肿瘤标志物: CEA 3.97 ng/mL, CA19-9 5.34 U/mL, CYF21-1 8.57 ng/mL, NSE 17.15 ng/mL, SCC 0.797 ng/mL。心脏超声、心电图未见明显异常。头颅MRI未见异常信号影。骨扫描未见异常。浅表淋巴结彩超: 未见异常肿大淋巴结。2017年5月19日入院CT示: 右肺中叶可见一团块状软组织密度影, 边缘模糊, 分叶状, 有毛刺征, 邻近胸膜牵拉, 最大截面7.3 cm×5.6 cm大小, 增强可见不均匀强化, 右肺门及纵隔可见多发肿大淋巴结, 增强可见轻度强化。考虑为周围型肺癌并右肺门及纵隔增大淋巴结转移(图1)。

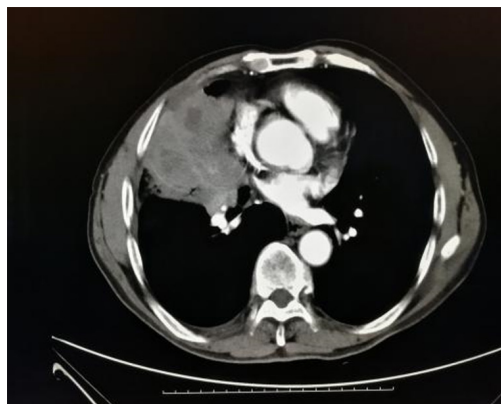


图1 CT显示右肺中叶可见一团块状软组织密度影, 邻近胸膜牵拉, 增强可见不均匀强化

Figure 1 CT shows a massive soft tissue density shadow in the middle lobe of the right lung

给予肺穿刺活检示: 肺部占位穿刺活检组织病检示TTF1(-), Ki-67(+5%), CK5/6灶(+), CK8/18灶(+), CgA(-), p63(-), Syn(-)。免疫组织化学结果支持(右肺)低分化鳞状细胞癌(图2)。

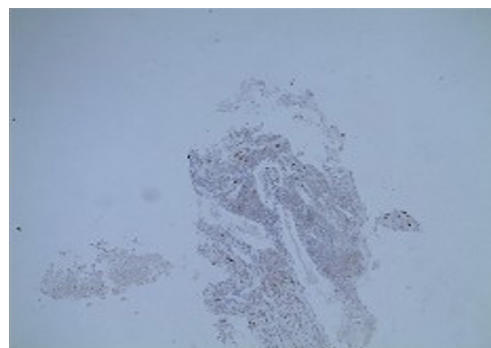


图2 肺穿刺活检镜下见巢状分布, 浸润性生长的肿瘤细胞, 部分区域可见坏死(HE, ×100)

Figure 2 Nesting distribution and invasive growth of tumor cells are observed under lung puncture biopsy, and necrosis was found in some areas (HE, ×100)

基于辅助检查及穿刺活检病理, 临床诊断: 右肺低分化鳞癌纵隔淋巴结转移(cT4N2M0 IIIB期)。依据NCCN指南: IIIB期非小细胞肺癌应给予同步放化疗, 考虑患者体质差, 最后拟定给予序贯化放疗的治疗方案。化疗方案: 紫杉醇(175 mg/m<sup>2</sup>)+卡铂(AUC 6)。同时对活检组织进行EGFR/ALK基因检测。化疗后患者胃肠道反应剧

烈, 同时出现了较为严重的骨髓毒性。患者本人拒绝进一步治疗, 化疗终止, 患者实际只完成第1周期化疗。基因检测结果示: EGFR Exon19del+。参考NCCN指南, 对于存在EGFR基因突变的晚期NSCLC, 应给予第1代TKI治疗。随后开始给予TKI治疗(吉非替尼250 mg/d)。1个月后(图3, 2017年7月)、3个月后(图4, 2017年9月)复查评价疗效: PR。2017年6月至2018年12月患者每2~3个月复查胸腹部CT, 病灶基本稳定, 无明显变化。治疗期间, 出现轻度皮疹, 肝功能异常, 给予保肝对症治疗好转。



图3 CT显示右肺病灶较图1明显缩小

Figure 3 CT shows that the lesions of the right lung were significantly smaller than those in Figure 1



图4 CT显示右肺病灶较图3无明显变化

Figure 4 CT shows that there was no significant change in the right lung lesion compared with Figure 3

2019年1月患者因皮疹加重, 无法耐受, 自行停药。2019年3月患者感觉胸痛, 门诊复查胸部CT示病情进展(图5): 最大截面5.3 cm×4.3 cm大小, 评价疗效: 疾病进展(progressive disease, PD)。但患者拒绝来我科调整治疗方案, 选择在内分泌科调整血糖, 治疗甲亢。同时患者

又自行口服吉非替尼, 胸痛症状稍有缓解。2019年5月再次胸痛加重, 来我科复查胸部CT(图6)提示: 肺部病灶较2019年3月明显增大, 最大截面7.3 cm×5.2 cm。2019年5月复查头颅MRI、骨扫描ECT、腹部增强CT均未见转移。



图5 肺部病灶较图4明显增大, 最大截面5.3 cm × 4.3 cm

Figure 5 The lung lesion is significantly larger than that in Figure 4, with a maximum cross section of 5.3 cm × 4.3 cm



图6 肺部病灶较图5明显增大, 最大截面7.3 cm × 5.2 cm

Figure 6 Lung lesions are significantly larger than those in Figure 5, with a maximum cross section of 7.3 cm × 5.2 cm

患者拒绝二次肺部活检, 行外周血ctDNA基因检测结果: EGFR Exon20 T790M+突变丰度: 0.15%。依据NCCN指南: 对于第1代TKI治疗耐药后应给予再次基因检测, 若检测出T790M突变应给予第3代TKI奥希替尼治疗。于2019年5月15日开始口服第3代TKI: 奥希替尼80 mg, 1次/d。1个月后(2019年6月)复查胸部CT(图7)评价疗效: 部分缓解(partial response, PR)。



图7 CT显示右肺病灶较图6明显缩小

Figure 7 CT shows that the lesions of the right lung are significantly smaller than those in Figure 6

随访情况：嘱患者每2个月返院复查，评价疗效。至截稿时患者病情稳定，出现轻度腹泻，对症治疗后好转。

## 2 讨论

该患者EGFR基因检测出敏感突变，口服TKI治疗后效果显著，无进展生存期(progression-free survival, PFS)达19个多月，后期病情进展后再次行基因检测(液态活检)，发现T790M突变，给予第三代TKI奥希替尼治疗后仍然有效。研究<sup>[3-6]</sup>发现：相比肺腺癌，肺鳞状细胞癌EGFR基因突变率低，为1%~15%。亚裔人群的突变高于欧美人群(2.7%)，文献[7]报道我国肺鳞癌患者中EGFR突变的发生率为3%~20%。近几年国内有研究<sup>[8]</sup>显示：作为非小细胞肺癌EGFR突变率较高的东亚人群，我国肺鳞癌患者人群EGFR敏感突变率亦相对较高，单药第1代EGFR-TKIs治疗效果相对较好。所以，临床上对于小标本穿刺病理的肺鳞癌患者应该推荐进一步行EGFR/ALK等基因检测，以便给更多的患者提供靶向治疗的机会。

同时，该病例是一个不可手术的III期非小细胞肺癌，在2017年PACIFIC研究公布之前，同步放化疗是标准治疗，但临床中诸多患者不能承受同步放化疗，或是内科医生和放疗科医生衔接不好，就会变为序贯放化疗。但不论是序贯还是同步放化疗，其疗效都不尽人意。随着免疫治疗时代到来后，基于PACIFIC研究结果，目前标准治疗已变更为同步放化疗后给予durvalumab巩固治疗。PACIFIC研究首次将抗PD-L1单抗durvalumab用于同步放化疗后的巩固维持治疗，显著延长了

PFS。据2019年ASCO年会公布的更新数据显示：durvalumab组的中位总生存期仍未达到，同期对照组已经达到了29.1个月，同时durvalumab组3年总生存率达到57%。PACIFIC研究在同步放化疗后加入免疫治疗，让患者获得显著的生存获益，这也是将PACIFIC研究治疗模式作为III期不可切除非小细胞肺癌标准治疗的原因。然而PACIFIC亚组分析显示：该项研究入组的EGFR敏感突变患者数目较少，PACIFIC方案这一模式是否也适用EGFR敏感突变的人群仍需要进一步的研究。

该患者在治疗初期没有完成同步放化疗的情况下，仍能通过TKI单药取得了很好的治疗效果。可见，同步放化疗后序贯EGFR-TKIs分子靶向药物的治疗模式，可以用于存在EGFR敏感基因突变的III期不可切除非小细胞肺癌。期待针对EGFR敏感突变肺鳞癌患者的前瞻性、扩大病例数的研究，以期为这部分患者提供证据力度更高的治疗方案。

## 参考文献

1. Song XY, Wang ZH. Clinical efficacy evaluation of tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma lung cancer patients harboring EGFR-sensitizing mutations[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3119-3122.
2. 程芳, 王静, 陈洁, 等. 厄洛替尼治疗34例肺鳞癌患者的疗效观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(10): 679-681.  
CHEN Fang, WANG Jing, CHEN Jie, et al. Effect of erlotinib on 34 patients with lung squamous cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2016, 19(10): 679-681.
3. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8195-203.
4. Ohtsuka K, Ohnishi H, Fujiwara M, et al. Abnormalities of epidermal growth factor receptor in lung squamous-cell carcinomas, adenosquamous carcinomas, and large-cell carcinomas: tyrosine kinase domain mutations are not rare in tumors with an adenocarcinoma component[J]. *Cancer*, 2007, 109(4): 741-750.
5. Park SH, Ha SY, Lee JL, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and the clinical outcome in male smokers with squamous cell carcinoma of lung[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(3): 448-452.
6. Miyamae Y, Shimizu K, Hirato J, et al. Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4): 921-928.

7. 段建春, 安彤同, 吴梅娜, 等. 晚期肺癌表皮生长因子受体突变与其抑制剂疗效的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(5): 323-328.  
DUAN Jianchun, AN Tongtong, WU Meina, et al. Correlation between the efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and EGFR mutations in advanced squamous cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration Disease, 2012, 35(5): 323-328.
8. 刘咏梅, 赵倩, 张衍, 等. EGFR-TKI治疗EGFR敏感突变的晚期肺鳞癌的疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(9): 911-914.  
LIU Yongmei, ZHAO Qian, ZHANG Yan, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for advanced squamous cell lung carcinoma patients with sensitive EGFR mutations[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2015, 42(9): 911-914.

**本文引用:** 詹志翔, 冯海林, 廖凌峰. 1例EGFR敏感突变局部晚期肺鳞癌病例报告及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 247-251. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.044

**Cite this article as:** ZHAN Zhixiang, FENG Hailin, LIAO Lingfeng. A case of locally advanced lung squamous cell carcinoma with EGFR sensitive mutation and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 247-251. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.044