

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.043>

1 例伴有 EGFR 突变阳性的肺癌、乳腺癌双原发癌病例

魏亚红¹, 王静宇², 刘苗苗¹, 张洪珍¹

(1. 河北省人民医院肿瘤五科, 石家庄 050051; 2. 河北北方学院, 河北 张家口 075000)

[摘要] 河北省人民医院收治1例以胸腔积液为肺癌首发症状, 伴有EGFR突变阳性、T790M突变且具有乳腺癌术后7年病史的乳腺癌、肺癌双原发癌。患者, 女, 51岁, 主因胸闷气短1个月就诊, 胸部CT检查发现右侧胸腔积液, 胸水病理找到癌细胞, 基因检测提示EGFR19外显子缺失突变, 后给予紫杉醇脂质体、洛铂及贝伐珠单抗三药联合治疗共3个周期, 疗效评价稳定后患者开始口服厄洛替尼, 15个月后疾病进展, 肺组织穿刺活检提示T790M突变, 遂改为口服甲磺酸奥希替尼。目前持续随访中。双原发癌在临床中较为少见, 治疗中应关注二次活检, 贯彻精准治疗的理念。

[关键词] 肺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂

Breast and lung multiple primary cancer with positive EGFR mutation: A case report

WEI Yahong¹, WANG Jingyu², LIU Miaomiao¹, ZHANG Hongzhen¹

(1. Fifth Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051; 2. Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract Hebei General Hospital treated a 51-year-old woman with pleural effusion as the first symptom of lung cancer, positive EGFR mutation, T790M mutation and 7-year history of breast cancer after operation. This woman presented with chest tightness and shortness of breath for one month. A computed tomography (CT) of the chest demonstrates pleural effusion in the right hemithorax. The cytological diagnosis confirmed malignant cells in the pleural effusion with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions mutation. Paclitaxel liposome in combination with lobaplatin was administered, with bevacizumab for 3 cycles. Therapeutic effect evaluation was SD. Erlotinib was initiated in December 2017. She remained free of disease progression after 15 months. A T790M mutation was detected in lung biopsy. She was administered Osimertinib from March 2019. She was regularly followed up by the hospital team. Multiple primary cancer is rare. During the treatment, we should pay attention to the second biopsy and implement the concept of precise treatment.

Keywords lung cancer; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitors

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-31

通信作者 (Corresponding author): 张洪珍, Email: 1256596529@qq.com

乳腺癌是女性最常见的癌症之一, 由于诊治技术的提高使得乳腺癌患者的生存期显著延长。研究^[1]发现: 在基因、生活环境、生活方式及肿瘤治疗等多种因素作用下, 乳腺癌患者患多原发癌(multiple primary cancer, MPC)的概率也逐渐增加^[1]。MPC好发于消化系统、呼吸系统及泌尿系统^[2-4], 第二原发癌与第一原发癌病灶的关系密切。数据^[1]显示: 第一原发癌为乳腺癌的患者, 其第二原发癌病灶主要分布在结直肠、女性生殖系统、甲状腺和肺, 其中甲状腺为第二原发癌的发生率最高, 约占37.5%, 其次为女性生殖系统, 而肺部的发生率较低, 只占约6.9%。现将河北省人民医院收治的1例以胸腔积液为肺癌首发症状, 伴有EGFR突变阳性、T790M突变的乳腺癌、肺癌双原发癌病例报告如下。

1 临床资料

患者, 女, 51岁, 右侧乳腺癌术后7年, 无明显诱因出现胸闷、气短1个月于2017年10月9日在河北省人民医院就诊。7年前(2010年9月20日)患者行右乳癌改良根治术, 术后病理为(右侧)乳腺黏液癌伴微乳头状生长; 区域淋巴结未见癌转移(0/16)。免疫组织化学示: PR(+), ER(++), C-erbB-2(++), Ki-67(10%)。病理分期pT2N0M0 IIA期, 术后行环磷酰胺联合表柔比星方案辅助化疗3个周期, 后口服枸橼酸他莫昔芬。入院查体生命体征平稳, 左肺语音震颤减弱, 左肺叩浊音,

左肺呼吸音低。胸部平扫CT(图1)示: 左肺上叶尖后段胸膜下结节, 考虑新生物, 左侧胸腔大量积液及左侧叶间积液, 临近肺组织膨胀不全, 双侧胸膜局限性增厚。肿瘤标志物: 鳞状上皮细胞抗原0.165 ng/mL(参考范围<2.5 ng/mL), 胃泌素释放肽前体39.23 pg/mL(参考范围<50 pg/mL), CEA 2.7 ng/mL(参考范围<5.5 ng/mL), 细胞角蛋白19片段1.98 ng/mL(参考范围<3.3 ng/mL), 神经元特异烯醇化酶10.4 ng/mL(参考范围0~15 ng/mL), 均未见异常。患者为河北省石家庄市人, 已婚, 企业高管, 无吸烟、嗜酒史。

入院后行胸腔穿刺送检胸腔积液, 病理检查示: 查见癌细胞, 行胸水基因检测: EGFR突变阳性(19外显子缺失), HER-2阴性。建议行肺穿刺活检明确病理, 考虑为有创操作, 患者表示拒绝。胸腔积液引流后复查胸部平扫CT(图2)示: 双侧胸膜局部增厚, 左上胸膜明显增厚呈结节状。双侧斜裂微小结节, 纵膈稍大淋巴结, 左肺尖多发小叶间隔增厚。临床分期cT1bN0M1aIVA期。

患者表示暂不行靶向治疗, 决定行化疗, 排除乳腺癌肺转移, 于2017年10月24日行一线治疗: 紫杉醇脂质体、洛铂及贝伐珠单抗三药联合治疗共3个周期。末次治疗时间2017年12月9日。其中2个周期后复查胸部平扫CT(图3)示: 双侧胸膜局部增厚, 左上胸膜明显增厚呈结节状, 不排除转移, 双侧斜裂微小结节, 左侧胸腔积液, 左肺尖多发小叶间隔增厚。疗效评价: 稳定(stable disease, SD)。肿瘤标志物变化如图4所示。

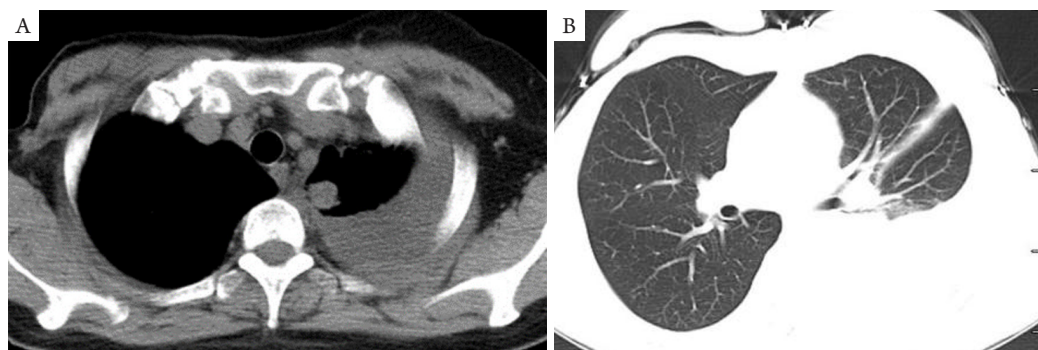


图1 胸部平扫CT示左肺上叶尖后段胸膜下结节, 考虑新生物, 左侧胸腔大量积液及左侧叶间积液, 临近肺组织膨胀不全, 双侧胸膜局限性增厚

Figure 1 Chest CT scan shows the posterior subpleural nodule of the left upper lobe of lung, considered as a neoplasm with a large left sided pleural and interlobar effusion, atelectasis in adjacent lung tissues and bilateral pleural thickening

(A)纵膈窗提示左肺上叶尖后段胸膜下结节, 左侧大量胸腔积液; (B)肺窗提示临近肺组织膨胀不全。

(A) Mediastinal window shows the posterior subpleural nodule of the left upper lobe of lung and a large amount of pleural effusion on the left lung; (B) Lung window shows atelectasis in adjacent lung tissues.

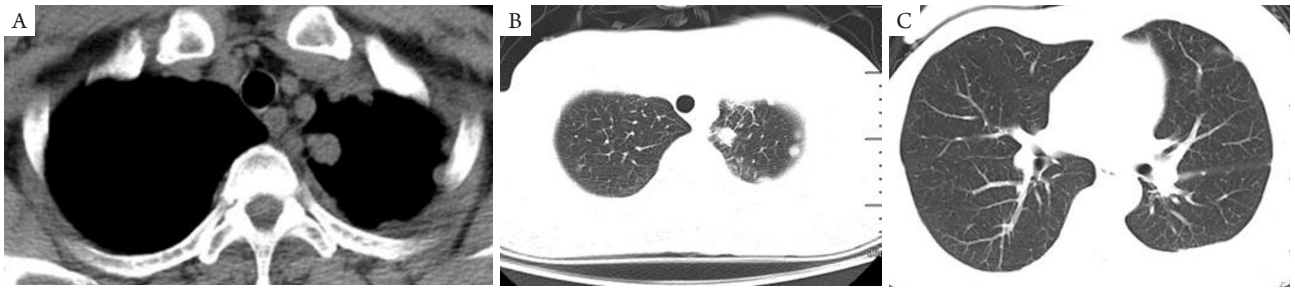


图2 胸部平扫CT示双侧胸膜局部增厚，左上胸膜明显增厚呈结节状，不排除转移；双侧斜裂微小结节，纵膈稍大淋巴结，左肺尖多发小叶间隔增厚

Figure 2 Chest CT scan shows local thickening of the bilateral pleura; the left upper pleura was thickened and nodular. metastasis cannot be excluded; small nodules in bilateral oblique, mediastinal lymph nodes, multiple lobular septal thickening in left lobular were observed

(A)纵膈窗提示左上胸膜明显增厚呈结节状；(B)肺窗显示结节状增厚的胸膜；(C)左肺斜裂可见微小结节。
 (A) Mediastinal window shows the left upper pleura was thickened and nodular; (B) Lung window shows nodular thickened pleura; (C) Small nodules can be seen in left bilateral oblique.



图3 胸部平扫CT示双侧胸膜局部增厚，左上胸膜明显增厚呈结节状，不排除转移，双侧斜裂微小结节，左侧胸腔积液，左肺尖多发小叶间隔增厚

Figure 3 Chest CT scan shows local thickening of the bilateral pleura, and the left upper pleura is thickened and nodular; metastasis cannot be excluded; small nodules in bilateral oblique, left sided pleural effusion, multiple lobular septal thickening in left lobular are observed

(A)肺窗显示左肺上叶结节状增厚的胸膜；(B)纵膈窗提示左上胸膜明显增厚呈结节状，左侧胸腔积液；(C)左肺胸膜多发结节。

(A) Lung window shows nodular thickened pleura in left upper lobe of lung; (B) Mediastinal window shows the left upper pleura was thickened and nodular, left sided pleural effusion; (C) Multiple nodules in left lung pleura.

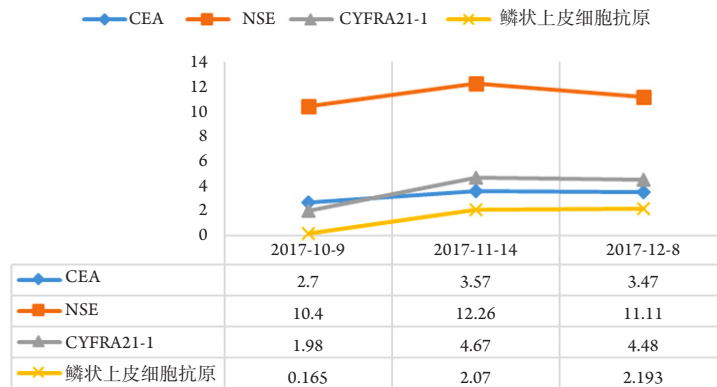


图4 肿瘤标志物的变化

Figure 4 Changes in tumor markers

CEA: 癌胚抗原; NSE: 神经元特异烯醇化酶; CYFRA21-1: 细胞角蛋白19片段。

CEA: Carcinoembryonic antigen; NSE: Neuron-specific enolase; Cyfra21-1: Fragment of cytokeratin 19.

2017年12月患者就诊于香港某医院, 给予厄洛替尼150 mg口服, 1次/d, 后患者面部出现皮疹, 应用多西环素对症处理后症状缓解, 定期复查, 疗效评价部分缓解(partial response, PR)。2019年3月(口服厄洛替尼15个月后)复查CT提示肺部原发肿瘤增大, 周围出现新卫星病灶, 患者无特殊不适症状。完善正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查提示未见远处转移。一线治疗无进展生存期(progression free survival, PFS)17个月。2019年3月9日行左肺上叶肿物穿刺活检, 基因检测: 19外显

子缺失, 20外显子T790M突变, PD-L1高表达(60%)。2019年3月26日查胸部平扫CT(图5)示: 双侧胸膜局部增厚, 左上、左下胸膜明显增厚呈结节状, 左下胸膜较前新发, 考虑转移可能性大。肿瘤标志物: CEA 2.77 ng/mL(参考范围<5.5 ng/mL), AFP 12.15 ng/mL(参考范围<7 ng/mL)。2019年3月26日给予甲磺酸奥希替尼80 mg口服, 1次/d。

患者分别于2019年5月、2019年8月复查胸部CT(图6为2019年5月23日, 图7为2019年8月21日), 疾病稳定, 肿瘤标志物较前无明显变化。疗效评价SD。未见明显不良反应。

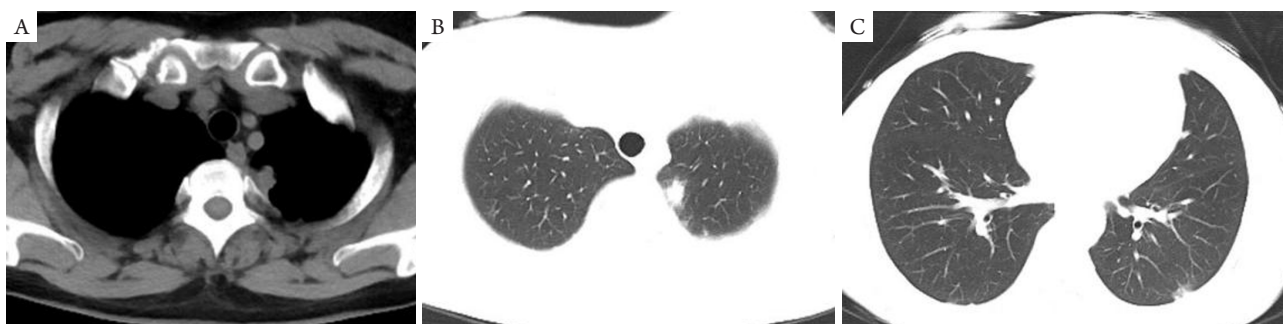


图5 胸部平扫CT示双侧胸膜局部增厚, 左上、左下胸膜明显增厚呈结节状, 左下胸膜较前新发, 考虑转移可能性大

Figure 5 Chest CT scan shows bilateral pleural thickening; the left upper and lower left pleura are significantly thickened and nodular; there is a new lesion on the left lower pleura which is likely to be metastatic

(A)纵膈窗显示左上胸膜增厚呈结节状; (B)肺窗可见胸膜结节; (C)左下胸膜可见新发结节。

(A) Mediastinal window shows the left upper pleura was thickened and nodular; (B) Lung window shows pleural nodule; (C) A new nodule can be seen in the left lower pleura.

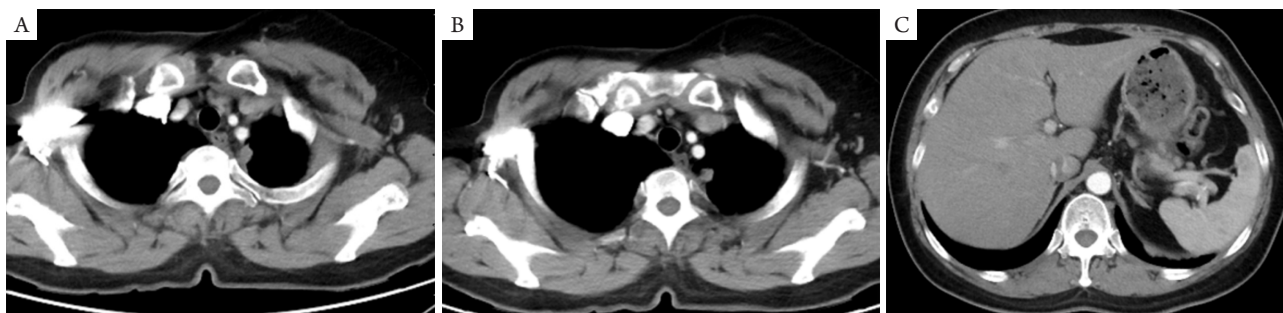


图6 胸部平扫CT示双侧胸膜局部增厚, 左上、左下胸膜明显增厚呈结节状, 较前(2019年3月26日)缩小。左肺下叶前内基底段小结节, 较前缩小

Figure 6 Chest CT scan shows bilateral pleural thickening; the left upper and lower left pleura were significantly thickened and nodular that was significantly smaller than the previous (Mar 26, 2019); there is a new lesion on the left lower pleura which is likely to be metastatic; small nodules in the anterior basal segment of the left lower lobe, smaller than previous

(A~B)纵膈窗提示左上胸膜结节较前缩小; (C)左肺下叶前内基底段小结节较前缩小。

(A~B) Mediastinal window shows the left upper pleura nodular that was significantly smaller than the previous; (C) Small nodules in the anterior basal segment of the left lower lobe was smaller than previous.



图7 胸部平扫CT示左上纵隔胸膜及左下膈肌胸膜局部明显增厚，范围较前(2019年5月23日)稍增大，考虑转移可能性大

Figure 7 Chest CT scan shows the left upper and lower left pleura are significantly thickened, and the range is slightly larger than the previous (May 23, 2019) which is likely to be metastatic

(A~B)纵膈窗提示左上胸膜增厚，范围较前稍增大；(C)左下膈肌胸膜局部增厚。

(A~B) Mediastinal window shows the left upper pleura are thickened and the range is slightly larger than the previous; (C) Left lower pleura are thickened.

2 讨论

MPC又称重复癌，是指同一宿主单个或多个器官同时或先后发生2个或2个以上原发性恶性肿瘤。目前，MPC的诊断标准仍沿用1932年Warren和Gates所提出的诊断标准^[2]，即：1)每一种肿瘤需在组织学上符合恶性肿瘤的诊断标准；2)每一种肿瘤发生在不同的部位或器官；3)必须除外转移癌或复发癌。根据两癌间隔时间，MPC可以分为同时性MPC(两癌间隔时间 \leq 6个月)和异时性MPC(两癌间隔时间 $>$ 6个月)。本例患者为在不同时间发现2个器官不同组织学分化的恶性肿瘤，前后间隔7年。胸水病理行基因检测为EGFR突变阳性，HER-2阴性，从组织病理学上排除乳腺癌肺转移，证实为两个组织学发生和分化的不同恶性肿瘤，即异时性双原发癌。

肿瘤患者第二原发癌发病的主要机制包括基因、生活环境、医源性(放射治疗、化疗等)等因素^[5]。2015年Lee等^[1]对乳腺癌合并同时或异时性MPC患者的特征及生存情况进行分析，共入组8 204名患者，平均随访67.3个月，发现962例患有MPC。同时性和异时性MPC分别在23.8%和79.0%的患者中被发现。甲状腺癌是最常见的，占37.5%，其次是妇科肿瘤，占16.2%，而肺部肿瘤仅占6.9%。

目前，MPC治疗方案的选择尚无统一标准^[5]。无论是同时性MPC或异时性MPC，提倡按照癌灶各自的病理类型、临床分期等尽可能采用根治性治疗，即尽可能同时或先后完整切除病灶。若病灶无法切除，则可以考虑免疫治疗、靶向治疗、化疗等综合治疗，而且要规避初发肿瘤治疗时可能对第二

原发癌治疗产生的影响，如药物毒性的累积、同一区域放射剂量的累积等。所有胸腔积液，无论是否为恶性积液，95%的病例都存在不可切除性^[6]。积液找到癌细胞的患者，按照AJCC第八版^[7]分期为M1A，除进行全身治疗外，也要进行局部治疗，如胸腔穿刺引流等。对于恶性胸腔积液，在细胞数量充足条件下可制备细胞学样本蜡块，进行变异检测。本例患者以胸腔积液为首发症状，入院后行胸腔积液穿刺引流后，送检胸水病理找到癌细胞，并进行基因检测，发现EGFR突变阳性。

亚裔人群和我国的肺腺癌EGFR基因敏感突变的阳性率为40%~50%^[8-10]。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中，最常见的EGFR基因突变是外显子19缺失突变19DEL(45%的EGFR突变患者存在19外显子缺失突：外显子LREA序列的保守缺失)和外显子21点突变(L858R突变占40%)。这两种突变都会激活酪氨酸激酶域，且都与小分子EGFR-TKIs的敏感性有关，如厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)、奥西替尼(osimertinib)和达克替尼(dacomitinib)^[11]。这些突变称为表皮生长因子受体敏感突变。其他对EGFR-TKIs敏感的不常见突变(约占10%)包括19外显子插入、21外显子L861Q、18外显子G719X和20外显子S768I。NSCLC EGFR基因敏感突变大约发生在10%的高加索患者和高达50%的亚洲患者中。

贝伐珠单抗是靶向VEGF的重组单克隆抗体。2006年，美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准贝伐珠单抗治疗无法切除、局部晚期、复发或转移性非鳞状NSCLC

患者^[12]。根据 ECOG 4599 的 II 期、III 期临床研究结果, 建议将贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂用于晚期非鳞状 NSCLC 患者^[13]。若接受贝伐珠单抗联合化疗, 患者必须符合以下标准: 非鳞状 NSCLC, 近期无咯血史。任何具有血小板减少高风险的方案与贝伐珠单抗联合使用时应谨慎。该患者为肺癌, 无咯血史, 局部晚期, 存在 EGFR 基因突变, 因患者最初拒绝靶向治疗, 一线治疗时为患者选择了贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂化疗, 患者耐受性可, 共治疗 3 个周期。

CALGB 30406 研究^[14]将厄洛替尼与厄洛替尼/卡铂/紫杉醇作为晚期 NSCLC 患者的一线治疗进行了比较, 结果显示: 与厄洛替尼/卡铂/紫杉醇化疗相比, 单药厄洛替尼的不良反更应小。因此, 在化疗期间发现 EGFR 敏感突变后, 中断或完成计划并切换到 EGFR-TKIs 治疗是合适的^[15]。当患者就诊于香港某医院后, 中断化疗, 切换到厄洛替尼靶向治疗。

WJOG 5108L 的 3 期临床研究^[16]评估了吉非替尼对比厄洛替尼在既往接受过化疗的晚期肺癌患者中的疗效, EGFR 突变阳性患者吉非替尼与厄洛替尼的中位 PFS 分别为 8.3 个月和 10.0 个月。主要 3 级或 4 级不良反应包括皮疹和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)/天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平升高。本例患者在接受厄洛替尼治疗后的主要不良反应为皮疹。

皮肤毒性是表皮生长因子抑制剂的主要毒性之一, 表现为皮疹、皮肤干燥、皮肤瘙痒等。其中皮疹典型表现为丘疹脓包性, 常被称为痤疮样皮疹, 一般在治疗后几天或几周出现^[17-18], 严重的皮肤毒性影响患者的生活质量与治疗的依从性, 并可能导致治疗的中断或治疗剂量的减少, 因此积极控制表皮生长因子受体抑制剂引起的皮肤毒性具有重要的意义。目前对于皮肤毒性的治疗仍没有较好的办法, 仅有的推荐证据级别较低。MASCC 指南推荐皮疹治疗时局部用药为阿氯米松软膏、醋酸氟轻松软膏、克林霉素; 全身用药时为多西环素、米诺环素、低剂量异维 A 酸, 但推荐的证据级别较低^[19]。本例患者在口服厄洛替尼治疗中出现皮肤毒性, 经多西环素处理后皮疹减轻, 因此患者一直坚持服用厄洛替尼直至疾病进展。

EGFR-TKIs 耐药后再活检行耐药机制分析^[20-22]显示 T790M 突变为 50% 左右, 其他耐药的原因还包括 EGFR 扩增、MET 扩增、HER2 扩增、PIK3CA 突变、BRAF 突变及 SCLC 转换等原因, 目前针对 BRAF, HER2, MET 等多个靶点有相应的临床研

究在进行。

奥希替尼 (Osimertinib) 是一种口服 TKI, 可抑制 EGFR 致敏突变和 T790M。EGFR T790M 是与 EGFR-TKIs 一线治疗获得性耐药相关的突变, 并在 EGFR-TKIs 一线治疗后约 60% 的患者会出现这种突变^[23-25]。大多数具有 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者在使用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗 9.7~13 个月后, 疾病发生进展^[26]。最近的一项 III 期随机研究^[26]评估了在一线厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗后出现 EGFR T790M 突变的转移性 NSCLC 患者中, 奥希替尼对比铂类联合培美曲塞化疗, 结果显示: 与化疗相比, 奥希替尼显著延长 PFS 时间。此外, 与化疗相比, 奥希替尼组的客观缓解率及疾病控制率均较化疗组更高。同时, 与化疗相比, 接受奥希替尼治疗的患者其 3 级或更高的不良事件较少。因此 FDA 批准将奥希替尼用于厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼一线治疗后的进展, EGFR-T790M 突变阳性的转移性 NSCLC 患者的后续治疗。AURA17 研究^[27]进一步在亚裔人群中评估了奥希替尼治疗 TKI 耐药后 T790M 突变阳性患者的疗效, 盲化独立中心评审 (Blinded Independent Central Review, BIRC) 评估的总有效率为 62%, 中位 PFS 9.7 个月, 中位 OS 23.2 个月。奥希替尼于 2017 年 3 月被国家食品药品监督管理总局批准用于耐药后 T790M 突变检测阳性的患者。

同样, 2019 年 NICE 指南^[28]对 EGFR 突变的 IIIB 期和 IV 期非鳞状 NSCLC 的治疗进行了一致推荐: 初始治疗, 可选择阿法替尼、厄洛替尼和吉非替尼; 对于疾病进展的 EGFR T790M 突变阳性的患者, 建议选择奥希替尼。国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 近期发表了《2016 IASLC 共识声明: 优化表皮生长因子受体基因突变阳性 NSCLC 的管理》^[29], 该共识探讨了 EGFR 突变阳性 (M+) NSCLC 的病理、诊断与治疗方面需要重点考虑的问题, 其中也推荐奥希替尼作为一线 TKI 治疗进展后的选择。本例患者口服厄洛替尼 15 个月后疾病进展, 肺组织穿刺活检提示 T790M 突变阳性, 于 2019 年 3 月开始口服甲磺酸奥希替尼。

然而一项来自军事医学科学院附属医院的回顾性研究^[30]显示: EGFR 基因突变耐药后二次活检率仅为 4.76%, ALK 融合基因阳性耐药后二次活检率为 2.44%, 二次活检率较低, 需引起重视。2015 年一项研究^[31]对未能进行二次活检的原因进行总结: 1) 不是常规的临床操作流程; 2) 因为解剖部位难以进行二次活检; 3) 活检相关风险较大;

4)通过活检指导选择的药物有限; 5)临床报道较少。随后文章^[31]对NSCLC二次活检进行了推荐: 以下情况不推荐进行活检: 1)活检风险较高; 2)活检结果不会改变治疗决策。以下情况推荐进行活检: 1)先前组织标本太少而无法进行相关基因的检测; 2)完全缓解后较长时间(6个月)后复发; 3)新发肿瘤表现出与原发肿瘤不同的特征; 4)如果可以预见在不久的将来有新的分子检测靶点进入临床研究; 同时还指出: 如果在进行活检之前进行充分评估, 则活检的成功率会很高。二次活检有助于发现药物治疗的耐药机制, 从而重新选择有针对性的治疗。

综上, 针对EGFR突变的晚期NSCLC, 在一线靶向药物治疗进展后, 如情况允许, 可再行活检明确具体的耐药机制, 针对不同的耐药机制, 进行选择用药。这是发生在临床中的典型病例, 双原发癌在临床中较为少见, 但本例肺癌的疾病发展过程及治疗过程较为常见, 治疗中应关注二次活检, 贯彻精准治疗的理念。

参考文献

- Lee J, Park S, Kim S, et al. Characteristics and survival of breast cancer patients with multiple synchronous or metachronous primary cancers[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(5): 1213-1220.
- Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(17): e6799.
- 耿振英, 焦顺昌, 王甦, 等. 106例多原发癌的临床回顾性研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(12): 1-2.
GENG Zhenying, JIAO Shunchang, WANG Su, et al. A retrospective study of 106 cases of multiple primary carcinoma[J]. *World Latest Medicine Information*, 2017, 17(12): 1-2.
- 张真, 蔡昌豪, 吴本俨. 141例多原发恶性肿瘤的临床分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2008, 7(2): 128-131.
ZHANG Zhen, CAI Changhao, WU Benyan. Multiple primary malignant neoplasms: clinical analysis of 141 cases[J]. *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in The Elderly*, 2008, 7(2): 128-131.
- 陈双双, 马锐. 多原发癌的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(8): 883-886.
CHEN Shuangshuang, MA Rui. Research progress on multiple primary cancer[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(8): 883-886.
- Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma[J]. *Chest*, 1978, 74(6): 640-642.
- Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102)[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(8): 975-982.
- Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(5): 430-439.
- Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- Gou LY, Wu YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2014, 5: 1-9.
- Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer?[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3303-3306.
- Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2007, 12(6): 713-718.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- Jänne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2063-2069.
- Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for stage iv non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30): 3488-3515.
- Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(8): 1263-1268.
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(9): 1425-1433.
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10): 803-812.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(8): 1079-1095.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR

- inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.
21. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas[J]. *Eur Respir Rev*, 2014, 23(133): 356-366.
 22. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, et al. Current and future approaches in the management of non-small-cell lung cancer patients with resistance to EGFR TKIs[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(4): 252-261.
 23. Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic cancer susceptibility testing: increased technology, increased complexity[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3533-3534.
 24. Riely GJ, Yu HA. EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2221-2226.
 25. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(20): 8249-8267.
 26. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640.
 27. Zhou C, Wang M, Cheng Y, et al. AURA17 study of osimertinib in Asia-Pacific patients (pts) with EGFR T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated phase II results including overall survival (OS)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 9): ix150-ix169.
 28. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG122]//Lung cancer: diagnosis and management[EB/OL]. [2019-3-28], <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
 29. Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 946-963.
 30. 许春伟, 王海艳, 吴永芳, 等. 2771例肺肿瘤临床病理特征分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(2): 173-184.
XU Chunwei, WANG Haiyan, WU Yongfang, et al. 2771 cases of clinicopathological analysis of pulmonary neoplasm[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(2): 173-184.
 31. Jekunen AP. Role of rebiopsy in relapsed non-small cell lung cancer for directing oncology treatments[J]. *J Oncol*, 2015, 2015: 809835.

本文引用: 魏亚红, 王静宇, 刘苗苗, 张洪珍. 1例伴有EGFR突变阳性的肺癌、乳腺癌双原发癌病例[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2602-2609. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.043

Cite this article as: WEI Yahong, WANG Jingyu, LIU Miaomiao, ZHANG Hongzhen. Breast and lung multiple primary cancer with positive EGFR mutation: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2602-2609. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.043