

双侧 EGFR 突变异质同时双原发肺癌 1 例报道

Synchronous Multiple Primary Lung Cancer with Bilateral Heterogeneity of EGFR Mutations: A Case Report // ZHANG Hang, SHEN Xiao-yan, GAO Jia-hui, et al.

章 杭¹, 沈晓燕¹, 高佳慧¹, 张 玉², 孙 琦³, 张 标³, 王立峰³
(1.南京医科大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008; 2.东南大学医学院, 江苏 南京 210008; 3.南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

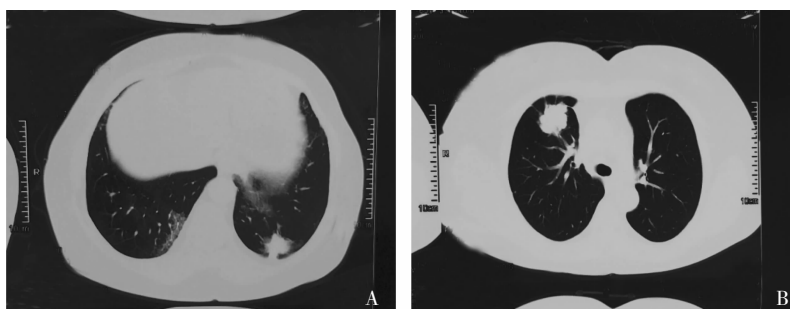
关键词: 多原发肺癌; EGFR 基因检测; 肿瘤异质性
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2018)01-0077-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B018

多原发肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC)是指在同一患者肺内不同部位同时或先后发生两个或两个以上原发灶的肺癌。原发灶发病间隔时间在6个月内的 MPLC 为 SMPLC (synchronous MPLC)。本案例报道 1 例不吸烟的中年女性, 体检发现双肺占位后至外科手术, 术后病理确定双肺原发灶均为腺癌, 但为不同的腺癌组织学亚型, 从而确诊为 SM-PLC。另外, 对双肺原发灶进行常规 EGFR 基因检测发现存在 EGFR 驱动突变异质性: 左肺为 EGFR 第 18 外显子 G719X 的罕见突变, 右肺为 EGFR 第 19 外显子缺失突变。通过对本案例的讨论及总结, 进一步加强对该疾病的认知与理解。

1 临床资料

患者, 女性, 65 岁, 2016 年 11 月在当地医院体检胸部 X 线提示双肺占位, 无咳嗽、咳痰, 无明显胸闷、胸

痛, 无反复发热、盗汗, 无声音嘶哑、饮水呛咳, 遂至外院查胸部平扫+增强 CT 示: 右肺上叶及左肺下叶占位性病变(多灶起源肺癌可能大)(Figure 1), 患者当时未行进一步治疗。2016 年 12 月患者入住我院, 排除手术相关禁忌证后行右上肺切除、左下肺占位切除术, 术后病理: 左肺下叶占位切除标本: 肺腺癌, 腺泡型为主(Figure 2)(腺泡型 60%, 乳头型 20%, 微乳头型 10%, 贴壁型 10%), 肿块大小 2.8cm×2cm×2cm; 肿块周围肺泡腔内见脱落的癌细胞团(距肿块



A: lesion in inferior lobe of left lung

B: lesion in superior lobe of right lung

Figure 1 CT characteristics of two lesions

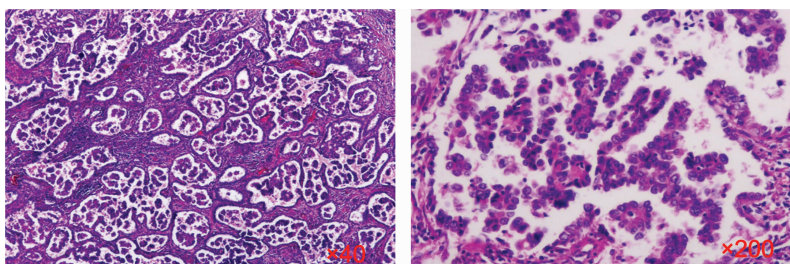


Figure 2 Pathology for the lesion in inferior lobe of left lung, adenocarcinoma, most of the acinar type(HE×40, HE×200)

通讯作者: 王立峰, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 博士; 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 江苏省南京市中山路 321 号(210008); E-mail: lifengwang@nju.edu.cn

收稿日期: 2017-03-14; **修回日期:** 2017-04-21

约 1mm); 癌组织穿透脏层胸膜; 脉管内见可疑癌栓, 神经未见癌组织侵犯; 癌组织紧靠标本切缘。右肺上叶切除标本: 肺腺癌, 微乳头型为主 (Figure 3) (微乳头型 60%, 腺泡型 30%, 贴壁型 10%), 肿块大小 3.5cm×3cm×2cm; 癌组织累及但未穿透脏层胸膜; 脉管内见可疑癌栓, 神经未见癌组织侵犯; 支气管切缘未见癌组织残留。第 7 组淋巴结查见淋巴结 1/7 枚见癌转移。第 10 组淋巴结查见淋巴结 3/4 枚见癌转移。第 4 组淋巴结查见淋巴结 2/3 枚见癌转移。第 2 组淋巴结查见淋巴结 3/3 枚见癌转移。第 11 组淋巴结查见淋巴结 1/3 枚见癌转移。免疫组化: 癌细胞表达 TTF-1(++), PAX2(-), PAX8(-), NapsinA(++), HER2(0), EGFR(++), ERCC1(局灶+), BRCA1(+), PD-L1(-), Ki67(20%+)。特殊染色: 弹力(+)。EGFR 基因检测 (ARMS 法, Figure 4): 第 18 外显子 G719X 突变 (左下肺占位) 和第 19 外显子缺失突变 (右上肺占位)。ALK 融合蛋白检测 (VENTANA ALK(D5F3)): 双肺占位均为阴性。既往高血压病 10 年, 否认肝炎、结核等传染性疾病史, 否认糖尿病、冠心病等病史, 否认食物、药物过敏史, 否认手术史、外伤史, 无烟酒嗜好, 余个人史及家族史无特殊。患者术后恢复情况良好, 目前行培美曲赛+卡铂的一线化疗。

2 讨论

多原发肺癌 (MPLC) 是指在同一患者肺内不同部位同时或先后发生两个或两个以上原发灶的肺癌。原发灶发病间隔时间在 6 个月内的 MPLC 为 SMPLC。SMPLC 以往是一种相对少见的疾病^[1], 据文献报道其发病率为 0.2%~20%^[2-4]。近些年由于诊疗技术的进步、体检意识的普及以及人口的老龄化趋势等诸多因素的影响, 其发病率呈不断上升趋势。

Martini 等^[5]提出诊断多原发肺癌的临床标准即 M-M 标准。关于 SMPLC 的包括: ①各原发灶部位不同, 彼此孤立; ②各原发灶组织学类型不同; ③组织学类型相同时: 各原发灶位于不同的解剖区域 (不同的肺段肺叶, 或不同侧), 由不同的原位癌起源, 各癌

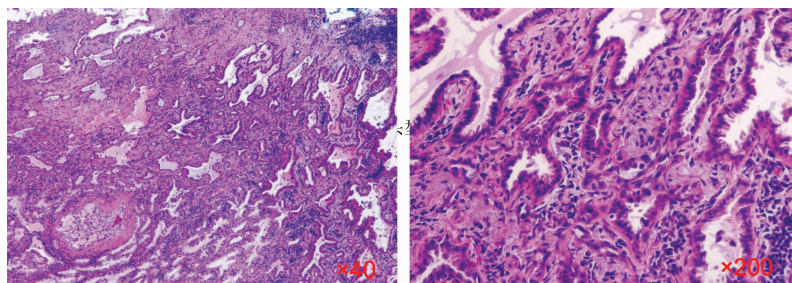
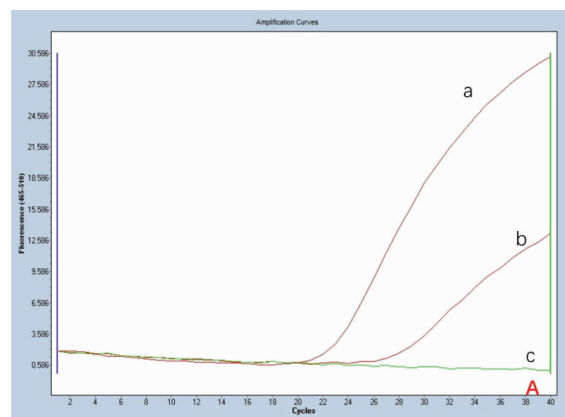
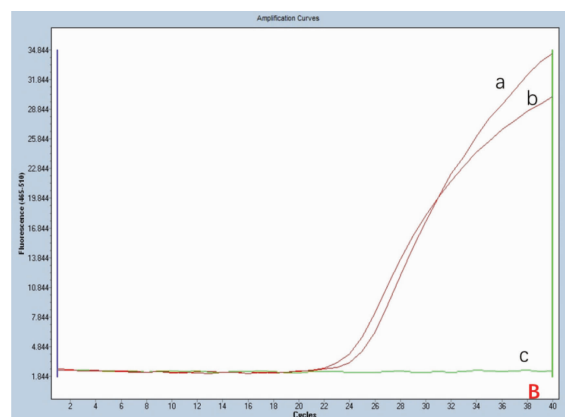


Figure 3 Pathology for the lesion in superior lobe of right lung, adenocarcinoma, most of the micropapillary type (HE×40, HE×200)



A: G719X mutation amplification of EGFR 18 exon in the lesion of left lung (a. positive control, b. sample, c. internal reference)



B: EGFR 19 exon in the lesion of left lung (a. positive control, b. sample, c. internal reference)

Figure 4 The EGFR mutation detection of two lesions, amplification curves (ARMS)

灶共同的引流区域无肿瘤累及且确立诊断时无肺外转移。高分辨率 CT 检查在鉴别 MPLC 和肺内转移瘤有一定作用。患者胸部 CT 提示双肺占位均为团块状高密度影, 病灶呈浅分叶状, 周边示毛刺征, 局部可见胸膜凹陷征, 术后病理证实双肺占位均为

腺癌,组织学亚型不同,故可确诊为 SMPLC。

诊断组织学类型不同的 MPLC 相对容易,但组织学类型相同的 MPLC 诊断仍存在一定困难。何萍等^[6]研究认为 SMPLC 中相同病理类型的较多,并以肺腺癌为主。美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)2013 年版本^[7]更新了 SMPLC 的诊断标准并追加分子遗传学方面的要点:①组织学类型不同,分子遗传学特征不同或起源于不同的原位癌;②组织学类型相同时,原发灶位置不同(不同肺叶),无 N2、N3 转移且无全身转移,提出采用特异的分子标志物或基因点突变检测来鉴别组织学类型相同的病灶之间的遗传学差异。目前研究证明某些分子标志物如微卫星标记^[8]、基因拷贝数变化^[9]、EGFR 等驱动基因突变^[10,11]以及癌症相关蛋白表达^[12]等,病灶之间分子标志物检测结果的一致与否可作为鉴别 MPLC 与肺内转移的参考,但目前临床上暂无公认的分子标志物。该患者双肺占位 ALK 检测均为阴性,而 EGFR 检测则呈现异质性:左肺病灶为 EGFR 第 18 外显子 G719X 的罕见突变,右肺病灶则为 EGFR 第 19 外显子缺失突变。双肺占位存在不同的 EGFR 驱动突变,说明各原发灶的克隆起源不同。Girard 等^[10]也报道了 1 例 MM-PLC,第一原发灶存在 EGFR 第 19 外显子缺失突变而第二原发灶为第 21 外显子 L858R 突变。

关于 SMPLC 的治疗方面,目前无标准的治疗指南,手术治疗在 SMPLC 中占据重要地位。影像学分期为早期及肺功能较好的患者,合适的手术治疗可使早期 SMPLC 患者生存明显获益^[13-15]。对于部分不能耐受手术的早期患者,立体定向放疗也能发挥同样的疗效^[16]。该患者为双肺占位,考虑患者为中年女性且肺功能较好,行右上肺占位根治术+左下肺占位楔形切除术+淋巴结清扫术,以保证最大限度切除肿瘤和最大限度地保留正常肺组织。

根据不同的术后分期,术后的辅助治疗亦可延长患者的生存周期。EGFR 和 ALK 基因靶点的突变检测和相关药物的发展,使术后复发及晚期 NSCLC 有了分子靶向治疗这一新的治疗手段,临床试验证明针对上述基因的靶向治疗可明显改善含有对应驱动基因突变的患者生存期和生活质量^[17,18]。但是术后辅助性质的 TKIs 治疗使患者获益的仅有 PFS 方面的证据,无成熟的 OS 获益证据,而且术后辅助

TKIs 治疗目前尚有许多问题有待解决,如:治疗周期、适用人群以及在不存在靶病灶的情况下 TKIs 的作用机制等。该患者术后病理分期较晚,且术后一月复查纵隔淋巴结较前稍增大以及肿瘤标志物升高,有行术后辅助化疗的指征。患者术后双肺原发灶行 EGFR 突变检测示存在第 18 外显子 G719X (左肺)和第 19 外显子缺失突变(右肺)。第 19 外显子缺失突变以及第 21 外显子 L858R 突变是肺腺癌 EGFR 最常见的对一代 EGFR-TKIs 敏感的突变^[19],而 G719X (G719A/C/S)较前者则相当少见,约占 1%~3%^[20-22],且经常与其他突变形成二联突变甚至三联突变。Yun 等^[23]通过体外实验证明了 G719S 突变的 EGFR 蛋白磷酸化底物蛋白的能力是野生型 10 倍,而 L858R 则是野生型的 50 倍,这提示了有 G719X 突变的患者对一代 EGFR-TKIs 的响应不如敏感突变的患者,但并不会对 TKIs 产生耐药。临床应用上, Watanabe 等^[24]发现总生存期在 EGFR 罕见突变 (G719X 或 L861Q) 中比常见突变 (delE19 或 L858R)低 (12m vs 28.4m);在使用易瑞沙的患者中,罕见突变患者的总生存期也显著性低于常见突变 (11.9m vs 29.3m);但在行一线化疗的患者中,罕见突变与常见突变的患者生存期未见明显差异,这提示一线化疗可能对罕见突变患者而言是相对有效的方案,也有研究者认为包含 G719X 突变的患者对一代 EGFR-TKIs 表现为中度敏感^[22]。本例是 SMPLC 中同时存在 19 外显子缺失突变与 18 外显子 G719X 的联合突变。

总之,通过本案例,我们应该认识到 SMPLC 作为一种情况复杂、异质性较强的特殊类型肺癌,需要胸外科、病理科、肿瘤科等多学科的积极参与,并根据危险因素、临床症状、组织学类型、影像学特征、分子病理特征等信息制定个体化、全面的治疗方案,以期患者能获得最大程度的生存获益。

参考文献:

- [1] Guo H, Shen-Tu Y. Research progress in diagnosis and management strategies of multiple primary lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2016, 19(5):307-311.
- [2] Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, et al. Diagnosis and management of synchronous lung cancers [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 89(3):378-385.

- [3] Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, et al. Multiple primary lung cancers[J]. *Chest*, 1987, 92(5):892-896.
- [4] Carey FA, Donnelly SC, Walker WS, et al. Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications[J]. *Thorax*, 1993, 48(4):344-346.
- [5] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(4):606-612.
- [6] He P, Gu X, Guan YB, et al. Clinicopathologic analysis of 37 cases of synchronous multiple primary lung cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention & Treatment*, 2013, 20(5):357-360. [何萍, 顾霞, 关玉宝, 等. 同时性多中心原发性肺癌 37 例临床病理分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(5):357-360.]
- [7] Kozower BD, Lamer JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl):e369S-e399S.
- [8] Shen C, Xu H, Liu L, et al. "Unique trend" and "contradictory trend" in discrimination of primary synchronous lung cancer and metastatic lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:467.
- [9] Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, et al. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2):281-287.
- [10] Girard N, Deshpande C, Azzoli CG, et al. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines[J]. *Chest*, 2010, 137(1):46-52.
- [11] Yang Y, Yin W, He W, et al. Phenotype-genotype correlation in multiple primary lung cancer patients in China[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36177.
- [12] Chen D, Mei L, Zhou Y, et al. A novel differential diagnostic model for multiple primary lung cancer: differentially-expressed gene analysis of multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(3):1081-1088.
- [13] Yu YC, Hsu PK, Yeh YC, et al. Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6):1966-1974.
- [14] Mun M, Kohno T. Single-stage surgical treatment of synchronous bilateral multiple lung cancers[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(3):1146-1151.
- [15] Dai L, Yang HL, Yan WP, et al. The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(5):855-861.
- [16] Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer [J]. *Cancer*, 2013, 119(18):3402-3410.
- [17] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):735-742.
- [18] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1011-1019.
- [19] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2442-2449.
- [20] Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(11):2812-2820.
- [21] Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T. Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(3):315-321.
- [22] Li K, Yang M, Liang N, et al. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: perplexity and solution (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1347-1358.
- [23] Yun CH, Boggan TJ, Li Y, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3):217-227.
- [24] Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):189-194.