

· 医案医话 ·

中西医结合治疗肺癌 EGFR 复合罕见突变 1 例

张 葛 刘水清清 卢雯萍 胡佳奇 秦晓艳 侯 炜 花宝金

(中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京 100053)

【关键词】肺癌; 罕见突变; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 益气养阴; 活血化淤

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.02.026

肺癌目前是全球发病率及病死率较高的恶性肿瘤^[1]。随着非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)靶向治疗手段的不断发展, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 点“经典突变”的患者, 采用吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼、阿美替尼等药物治疗后, 患者总生存期(overall survival, OS)明显延长, 生活质量显著改善^[2-6]。但是, 以上药物对其他罕见突变类型的整体疗效差, 本文采用阿法替尼联合扶正祛邪中药治疗肺腺癌 EGFR S768I (突变丰度: 58.10%) 与 G719S (突变丰度: 55.5%) 复合突变患者 1 例, 报告如下。

1 病例介绍

患者, 男, 60 岁, 2022 年 12 月 23 日初诊, 反复咳嗽伴腰痛不适 8 月余。患者 2022 年 4 月初无明显诱因出现咳嗽咳痰、痰白量少, 伴腰痛不适。2022 年 7 月于外院就诊, 胸部增强 CT 显示: 左肺下叶占位病变, 恶性病变可能性大; CT 引导下肺穿刺活检术病理结果: (左肺下叶肿物) 穿刺组织浸润性肺腺癌, 呈腺泡型、微乳头型和乳头型; 基因检测结果: S768I 突变 (突变丰度: 58.10%)、G719S 突变 (G719X 突变一种分型) (突变丰度: 55.5%)。患者拒绝西医化疗、放疗以及靶向治疗。2022 年 11 月患者出现后背、腰部疼痛于肿瘤科就诊, 查胸腹盆 CT 平扫加增强示: 考虑左下叶肺癌并双肺多发转移, 纵隔及双侧肺门淋巴结转移, 多发骨转移; 双侧多发肺动脉栓塞; 双侧少量胸腔积液; 左侧肾上腺所见, 转移不排除; 盆腔及

双侧腹股沟多发淋巴结, 转移不排除。2022 年 12 月 27 日 MRI 颅脑增强检查显示: 双侧大脑半球、脊髓小脑多发转移瘤。患者体力状况评分为 3 分。刻下症见: 气短, 乏力, 间断腰背疼痛, 口干, 咽干, 间断咳嗽, 纳差, 眠可, 大便溏, 小便清。舌淡红, 苔少, 脉沉滑。西医诊断: 肺腺癌 (IVB 期) EGFR 罕见突变 (S768I/G719S); 中医诊断: 积聚, 气阴两虚、瘀血内阻证。治法: ①2023 年 1 月 10 日开始靶向治疗: 阿法替尼 40 mg 口服, 1 次/d。②针对患者多发胸腰椎骨转移采用调强放射对症治疗。③中医药配合靶向治疗, 减毒增效, 以益气养阴、活血化瘀为法; 方用香砂六君子、沙参麦冬汤、桃红四物汤加减, 方药组成: 党参 20 g, 白术 20 g, 茯苓 20 g, 木香 6 g, 砂仁 6 g (后下), 沙参 9 g, 麦冬 9 g, 玉竹 6 g, 扁豆 6 g, 桑叶 6 g, 天花粉 6 g, 桃仁 6 g, 红花 6 g, 白芍 6 g, 甘草 6 g。28 剂, 1 剂/d, 水煎服。

2023 年 2 月 24 日复查, 服初诊方 28 剂后, 胸腹盆 CT 平扫加增强示: 左下叶肺癌, 较前减小, 双肺多发转移, 部分结节较前减小; 纵隔及双侧肺门淋巴结转移, 部分略减小; 双肺细支气管炎可能、双肺磨玻璃密度影, 较前吸收; 双侧少量胸腔积液, 基本吸收; 左侧肾上腺所见, 考虑转移, 较前减小; 多发骨质密度不均, 局部可见骨质破坏, 骶骨及右侧髂骨为著。经多位放射科医生会诊讨论后认为, 本病例骨转移灶密度多见增高, 结合临床可能为放射治疗有效导致成骨改变增多, 因此较之前密度明显不均。2023 年 2 月 28 日 MRI 颅脑平扫加增强示: 双侧大脑半球、小

基金项目: 兵团科技局“中医肿瘤治疗学科普资源开发”项目(2022CD018); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B009); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202205)

作者简介: 张葛, 男, 43 岁, 博士, 副主任医师。研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤。

通信作者: 侯炜, E-mail: houwei1964@163.com

引用格式: 张葛, 刘水清清, 卢雯萍, 等. 中西医结合治疗肺癌 EGFR 复合罕见突变 1 例[J]. 北京中医药, 2024, 43(2): 220-222.

脑多发转移瘤,较前均有所减小,此次脊髓病灶不明显。治疗期间,仅 2023 年 2 月 24 日,天门冬氨酸氨基转移酶一过性升高(73.2 U/L),后自行降至正常水平。该患者因自身原因未再复诊,电话随访,服用阿法替尼维持,已生存至本文截稿时。

2 讨论

EGFR 基因经典突变驱动的 NSCLC 患者,亚洲人群、中国人群分别为 47.0%、50.2%^[7],相应靶向药物主要有吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼(第一代),阿法替尼和达克替尼(第二代),奥希替尼、阿美替尼(第三代)等,这些药物显著提高了相关 NSCLC 患者的总生存期和生活质量^[8],已被美国国家综合癌症网络(NCCN)与中国临床肿瘤学会(CSCO)推荐为治疗方案。

除了 EGFR 经典敏感突变外约有 10% 罕见突变或复合突变类型^[9]。罕见突变,指极为罕见的 EGFR 突变类型,包括 18 外显子 G719X 点突变,概率约为 3.1%;20 外显子 S768I 突变,概率约为 1.1% 等^[10]。而复合突变是指在一个肿瘤中存在 2 种或以上不同的 EGFR 突变,占 EGFR 突变 5%~10%。复合方式可分为以下 3 种模式:经典+经典型、经典+罕见型以及罕见+罕见型(本文病例为罕见+罕见型)^[7]。研究显示,G719X 和 S768I 突变,阿法替尼治疗 PFS 分别为 13.8、14.7 个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 77.8% 和 100.0%^[11]。Chang 等^[12]采用阿法替尼治疗 45 例 G719X、S768I 和 L861Q 罕见突变患者,ORR 达 43%。因此,阿法替尼成为官方推荐 EGFR 罕见突变患者治疗方案,但其常见的不良反应为消化道功能紊乱,导致患者出现严重腹泻,还易于诱发肝功能损害,大量患者难以耐受,限制了其临床应用。

目前 EGFR 罕见复合突变患者较少,采用中西医结合治疗的病例更少,中西医结合诊疗经验有限。笔者采用指南推荐药物阿法替尼治疗本病例。阿法替尼的不良反应较多,患者耐受性较差,因此结合中医药治疗起到减毒增效的作用。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)不良反应属传统中医学“药毒”范畴。屠洪斌等^[13]研究发现,EGFR-TKIs 靶向治疗后的患者辨证分型以肺阴虚证为主,发生率是非靶向治疗患者的 18.58 倍。孙建立等^[14]研究发现 EGFR-TKIs 靶向

治疗后患者核心证型是肺阴亏虚证。因此,考虑 EGFR-TKIs 的药毒不良反应为“热毒”。

EGFR-TKIs 相关性皮疹可能是因为 EGFR 在上皮的生长维持中发挥重要作用,EGFR-TKIs 损害角质形成细胞正常生理过程,导致炎症细胞募集,从而引起皮疹^[15]。此不良反应属中医学“药毒疹”范畴,热毒炽盛,燔灼营血,导致津液受损,气阴两伤,肌肤失养,发为皮疹。治疗此类疾病,林丽珠教授主张以养阴润燥为主^[16],余勃等^[17]建议给予加味沙参麦冬汤进行治疗。EGFR-TKIs 治疗导致肠黏膜萎缩,影响肠上皮生长和愈合能力^[18],属中医学“泄泻”范畴,病位以脾为主,与肝、肾密切相关,主要是药物致使脾气虚,痰湿内生,从而发生泄泻^[19]。黎刚等^[20]采用补脾止泻散治疗,有效率显著高于对照组。赵良辰等^[21]研究显示,服用六君子汤后腹泻发生率明显低于对照组。患者本虚,复感药邪,肝疏泄功能受损。徐筱青等^[22]认为,肝损害与血瘀相关,采用活血逐瘀药可促进肝功能恢复。薛江博等^[23]采用扶正去瘤方(黄芪、红参、麦冬、生地黄、五味子、白术等)治疗,肝损害发生率明显低于对照组。可见,益气养阴、活血化瘀对防治 EGFR-TKIs 相关肝损害有良好疗效。

本文病例为 EGFR S768I/G719S 罕见基因复合突变肺腺癌并脑和骨转移,采用阿法替尼+局部骨转移放射治疗+中医益气养阴活血化瘀汤药治疗。方选香砂六君子汤、沙参麦冬汤、桃红四物汤加减,方中党参、白术、茯苓、甘草益气健脾,木香、砂仁理气,沙参、麦冬、玉竹等能清润燥热而滋养肺阴,天花粉生津止渴,扁豆协助健脾胃,冬桑叶则能清疏燥热,桃仁、红花力主活血化瘀,白芍养血柔肝,共奏益气养阴、活血化瘀之力。结果显示,患者的肺部病灶和脑转移病灶均明显缩小,症状改善明显,且生活质量大幅提高,治疗过程中未出现明显皮疹、腹泻及药物性肝损害,疗效较好且不良反应小,体现了中医药在肺癌治疗中的优势^[24-25],同时为临床上 EGFR 罕见复合突变的 NSCLC 患者提供了治疗思路。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022,72(1):7-33.
- [2] CORRIGAN AE, TAYLOR R, RALLIS KS. Next-generation sequencing of cancer genomes: lessons learned

- [J]. Future Oncol, 2021,17(31):4041-4044.
- [3] YAMADA Y, IMAI H, SUGIYAMA T, et al. Effectiveness and safety of EGFR-TKI rechallenge treatment in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring drug-sensitive EGFR mutations[J]. Medicina (Kaunas), 2021,57(9):929.
- [4] PASSARO A, DE MARINIS F, TU HY, et al. Afatinib in EGFR TKI-Naïve patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three phase iiib studies[J]. Front Oncol, 2021,11:709877.
- [5] SCALVINI L, CASTELLI R, LA MONICA S, et al. Fighting tertiary mutations in EGFR-driven lung-cancers: Current advances and future perspectives in medicinal chemistry[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 190: 114643.
- [6] ROCCO D, DELLA GRAVARA L, BATTILORO C, et al. The treatment of advanced lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021,22(18):2475-2482.
- [7] ZHOU JY, LIU SY, WU YL. Safety of EGFR-TKIs for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020,19(5):589-599.
- [8] MAJEED U, MANOCHAKIAN R, ZHAO Y, et al. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends[J]. J Hematol Oncol, 2021,14(1):108.
- [9] PASSARO A, MOK T, PETERS S, et al. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021,16(5):764-773.
- [10] KOBAYASHI Y, MITSUDOMI T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy[J]. Cancer Sci, 2016,107(9):1179-1186.
- [11] YANG JC, SEQUIST LV, GEATER SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015,16(7): 830-838.
- [12] CHANG GC, LAM DC, TSAI CM, et al. Experience from Asian centers in a named-patient-use program for afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who had progressed following prior therapies, including patients with uncommon EGFR mutations[J]. Int J Clin Oncol, 2021,26(5):841-850.
- [13] 屠洪斌,董志毅,王少墨,等.原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(9):1997-2001.
- [14] 许海柱,孙建立,张璇. EGFR-TKI 治疗后非小细胞肺癌中医证候研究[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(9): 1050-1053.
- [15] HUANG J, MENG L, YANG B, et al. Safety profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system[J]. Sci Rep, 2020,10(1):4803.
- [16] 余国芳,林丽珠. 林丽珠辨治表皮生长因子受体抑制剂相关皮疹的经验探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2009,11(5):758-763.
- [17] 余勃,许鹏. 加味沙参麦冬汤治疗肺癌患者 EGFR-TKIs 相关皮疹的临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2019,42(3):112-116.
- [18] BOWEN JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2013,7(2):162-167.
- [19] 胡洁,林丽珠,骆肖群,等. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(2):57-81.
- [20] 黎钢,曹岐新. 补脾止泻散治疗吉非替尼相关性腹泻的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技,2021,28(4): 654-655.
- [21] 赵良辰,李陆振,袁锦辉,等. 六君子汤加减联合吉非替尼片治疗晚期脾虚痰湿型非小细胞肺癌的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(2):250-256.
- [22] 徐筱青,时美伶,燕晓茹,等. 肺癌靶向药物相关毒副反应辨治体会[J]. 中医杂志,2020,61(15):1357-1359.
- [23] 薛江博. 扶正祛瘤方联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国社区医师,2021,37(25):87-88.
- [24] 刘福栋,姜晓晨,花宝金,等. 全国名中医朴炳奎“扶正培本”防治肺癌经验探析[J]. 北京中医药,2022,41(5): 490-493.
- [25] 花宝金,庞博,朴炳奎. 中医药防治肺癌的优势与策略[J]. 北京中医药,2022,41(5):472-475.

A case of EGFR complex rare mutation in lung cancer treated with integrated Chinese and western medicine

ZHANG Ge, LIU Shui-qingqing, LU Wen-ping, HU Jia-qi, QIN Xiao-yan, HOU Wei, HUA Bao-jin

(收稿日期:2023-05-11)