

## ·病例报告·

# 罕见 EGFR 19del 与 BRAF V600E 原发共突变肺腺癌 1 例

王亚南 王璐 王静

青岛大学附属医院肿瘤内科, 青岛 266000

通信作者: 王静, Email: wangstella2021@qdu.edu.cn

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 表皮生长因子受体; v-raf 鼠科肉瘤病毒癌基因同源物 B1; 基因突变

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2024QH605); 青岛市自然科学基金 (23-2-1-189-zyyd-jch)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250320-0123

## Primary lung adenocarcinoma with concurrent rare EGFR exon 19 deletion and BRAF V600E mutation: a case report

Wang Yanan, Wang Lu, Wang Jing

Department of Medical Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: wangstella2021@qdu.edu.cn

【Key words】 Neoplasms, non-small cell lung; Epidermal growth factor receptor, EGFR; v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF; Gene mutation

Fund programs: Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2024QH605); the Qingdao Natural Science Foundation (23-2-1-189-zyyd-jch)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20250320-0123

患者男, 65 岁, 因“咳嗽咳痰 1 月余, 发现胸壁肿物 1 周”, 于 2023 年 4 月就诊于青岛大学附属医院。既往有高血压病史 10 余年, 规律服药控制; 吸烟史 20 余年, 每日约 20 支, 已戒烟 1 年。无肿瘤家族遗传病史。体格检查: 右侧胸壁可触及 1 枚肿物, 大小约 2 cm × 2 cm, 质硬, 边界欠清, 活动度差; 右侧腋窝可触及 1 枚肿大淋巴结, 直径约 2.5 cm, 质硬, 活动度尚可。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。余查体未见明显异常。胸部 CT 增强扫描: 右肺上叶胸膜下见不规则结节影, 大小约 1.8 cm × 2.1 cm, 边缘毛糙, 增强后呈不均匀

强化; 右侧胸壁见软组织肿物, 与胸膜关系密切。2023 年 4 月 21 日, 患者行 PET-CT 检查显示, 右胸部肿物 [最大标准摄取值 (standardized uptake value maximum, SUV<sub>max</sub>) 约 4.1]、右肺上叶尖段肿物 (SUV<sub>max</sub> 约 4.0) 及纵隔、腋窝、锁骨上多发淋巴结代谢活性增高 (SUV<sub>max</sub> 约 13.1), 提示原发性肿瘤伴多发转移可能 (图 1)。2023 年 4 月 24 日, 患者行右胸壁肿物及右腋下淋巴结穿刺活检提示, 肿瘤细胞来源于肺。2023 年 4 月 27 日, 行 CT 引导下右肺上叶结节穿刺活检, 病理提示, 中分化腺癌 (图 2、3)。基于杂交捕获法的二代

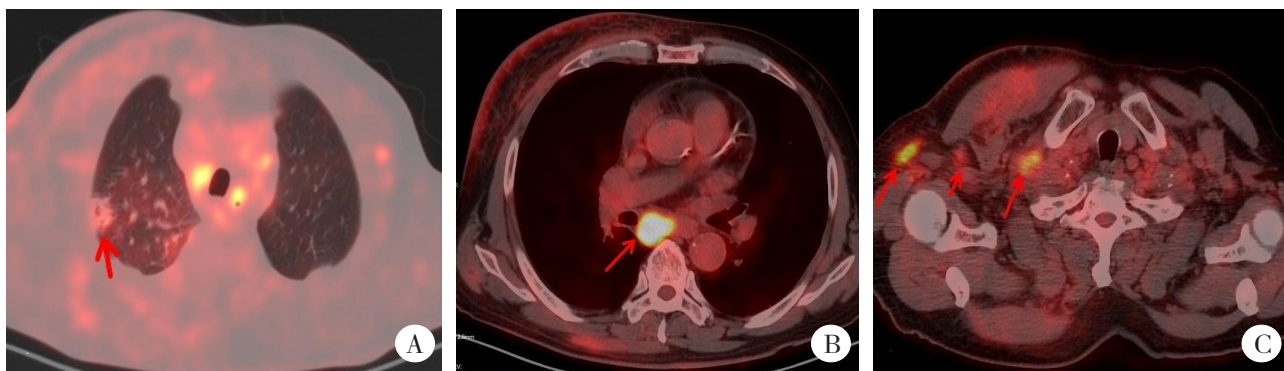


图1 PET-CT显示病灶位置

A:右肺上叶肿物(箭头示);B:隆突下淋巴结转移(箭头示);C:腋窝及锁骨上多发淋巴结转移(箭头示)

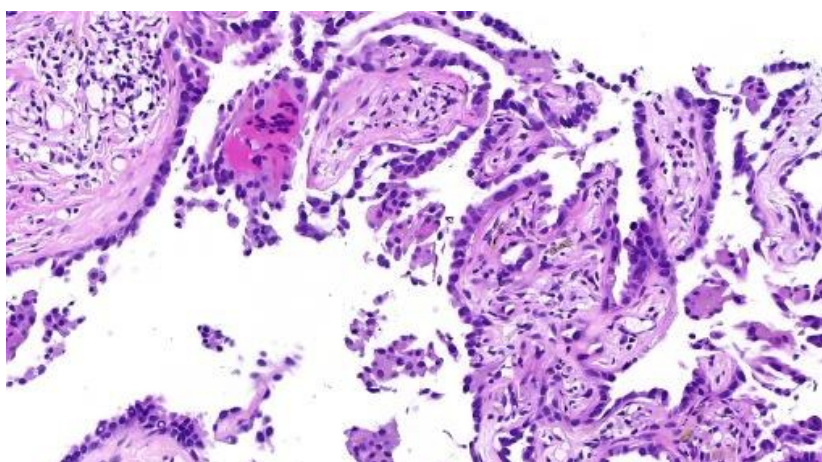


图2 右肺上叶原发灶穿刺的HE染色结果 ×20

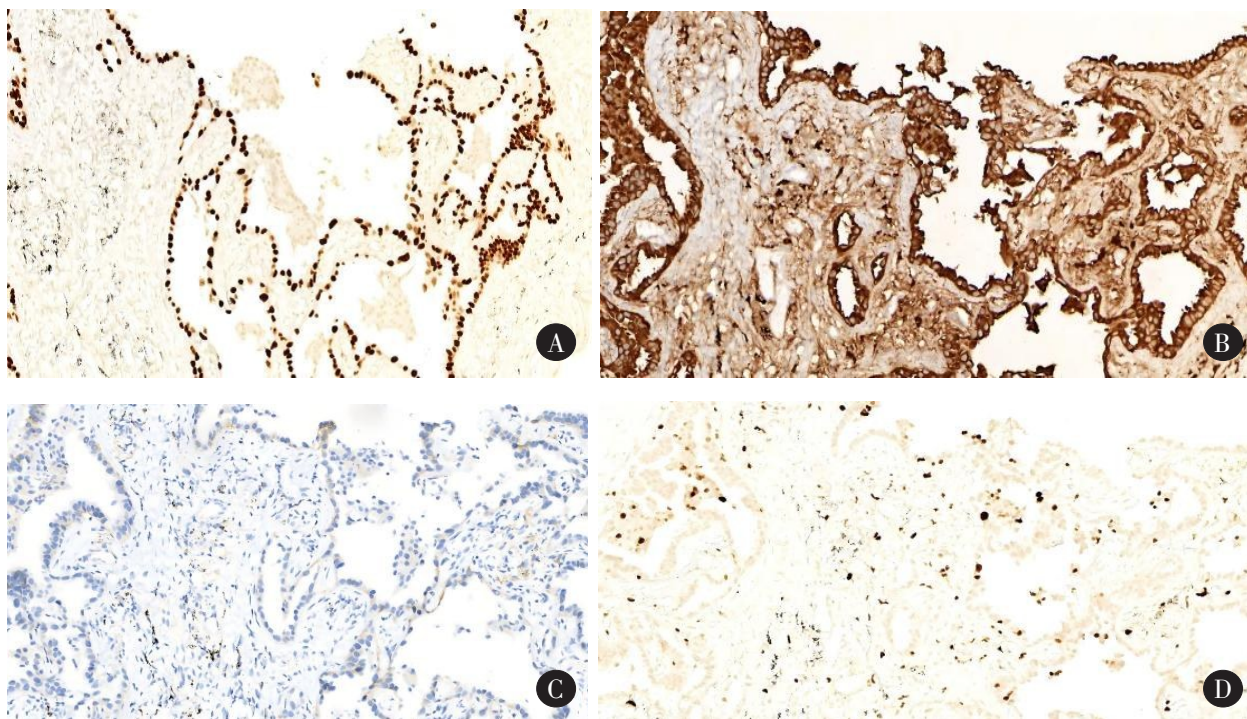


图3 右肺上叶原发灶穿刺的免疫组化染色结果 ×20

A:甲状腺转录因子1的表达;B:NapsinA的表达;C:人表皮生长因子受体2的表达;D:Ki-67的表达

测序(next-generation sequencing, NGS)检测结果显示,该患者携带表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)第19号外显子缺失突变(19del),突变丰度为10.33%;同时检测到v-raf鼠科肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)V600E突变,突变丰度为3.51%。

根据美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟第8版TNM分期标准,患者诊断为右肺中分化腺癌,伴胸壁及腋窝、颈部多部位淋巴结转移,临床分期为cT3N3M1b(ⅣA期)。参考2023年中国临床肿瘤学会指南及美国国家综合癌症网络指南,对于伴有EGFR或BRAF突变的Ⅳ期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),靶向治疗是首选方案。本例患者存在EGFR 19del(突变丰度10.33%)与BRAF V600E(突变丰度3.51%)共突变,经多学科团队讨论后,决定采用多靶点联合治疗方案,即口服靶向药物甲磺酸奥希替尼80 mg,1次/d;口服曲美替尼2 mg,1次/d;口服甲磺酸达拉非尼250 mg,2次/d。患者自2023年5月18日起开始接受上述联合治疗,定期随访复查,进行疗效评估及安全性监测。根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1,选取右肺上叶肿瘤性病变、右侧胸壁转移灶、纵隔4R区淋巴结、隆突下淋巴结作为靶病灶进行动态监测。

2023年6月15日,患者行胸部CT平扫结果显示,靶病灶直径总和较基线减少30.9%,根据RECIST 1.1标准评估为部分缓解(partial response, PR)。治疗期间,患者出现低热及间歇性腹泻,考虑为靶向药物相关不良反应,经对症支持治疗后症状明显改善。治疗3个月后,患者出现Ⅰ~Ⅱ级肝功能异常,表现为丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶轻度升高。经多学科团队讨论后,考虑三药联用

可能通过不同途径(如EGFR/BRAF/MEK通路抑制)加重肝脏代谢负担,且患者需长期用药控制疾病进展,即使肝功能轻度异常也可能提示早期肝损伤风险,达拉非尼已知存在肝脏不良反应,因此决定在保肝治疗(如谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等)的基础上,将达拉非尼剂量由250 mg(2次/d)下调至75 mg(1次/d),以降低后续Ⅲ~Ⅳ度不良反应风险,避免因重度不良反应中断治疗,影响疗效。调整剂量后,患者肝功能逐渐恢复正常,未进一步恶化。截至2024年12月,患者复查胸部CT提示,右肺上叶肿瘤性病变及右侧胸壁转移灶较前相仿,未见明显进展,疗效持续评价为PR。患者因经济原因未能在后续复查治疗期间行PET-CT评估疗效。患者未出现Ⅲ级及以上严重不良反应,整体耐受性良好,生活质量得以维持。

**讨论** 在NSCLC中,EGFR作为经典驱动基因突变,在亚洲人群中突变率约为50%,尤其是在女性、不吸烟者及腺癌患者中更为常见。此外,EGFR突变患者的生存率高于野生型EGFR<sup>[1-2]</sup>。随着第一、二、三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂的广泛应用,EGFR突变患者的生存时间显著延长,治疗有效率高达80%<sup>[3]</sup>。但值得注意的是,即使是携带复杂EGFR突变的患者,对EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗的敏感性与经典突变患者相当,因此,EGFR-TKI也被推荐作为罕见外显子突变患者的一线 and 二线治疗方案<sup>[4]</sup>。然而,EGFR-TKI治疗的主要挑战在于获得性耐药,大多数患者在治疗8~14个月后出现耐药现象。

相比之下,BRAF突变在NSCLC中的发生率较低,约占1%~3%,其中约50%为BRAF V600E突变<sup>[5]</sup>。BRAF V600E突变肿瘤通常表现出更强的侵袭性和高度异质性,这与较差的治疗效果相关<sup>[6]</sup>。有研究表明,BRAF抑制剂(如达拉非尼)联合MEK抑制剂

(如曲美替尼)在晚期 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者中显示出显著的疗效,一线和二线治疗的总体有效率分别为 64% 和 63.2%<sup>[6]</sup>。美国临床肿瘤学会、欧洲肿瘤内科学会及美国国家综合癌症网络指南均推荐将 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂作为晚期 BRAF 突变 NSCLC 患者的一线治疗药物<sup>[7-8]</sup>。

在肺腺癌中,驱动基因如 EGFR、BRAF 等的突变通常被认为是相互排斥的。然而,近年来研究显示,EGFR 突变合并继发性 BRAF V600E 突变的肺腺癌病例并不罕见,这种共突变被认为是导致 EGFR-TKI 获得性耐药的重要机制之一<sup>[9]</sup>。Wei 等<sup>[10]</sup>通过对 35 例 EGFR-TKI 治疗后出现继发 BRAF 突变患者的治疗结局进行分析的结果显示,不同治疗策略患者的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)存在明显差异,化疗组为 5.0 个月,非针对性 TKI 治疗组为 2.1 个月,而 EGFR 与 BRAF 抑制剂联合治疗组则达到 7.8 个月( $P=0.019$ )。这一结果表明,针对多靶点的联合靶向治疗策略可能为 EGFR 与 BRAF 共突变患者带来更显著的临床获益。

在 EGFR 与 BRAF 共突变的肺腺癌中, BRAF 突变大多为继发性突变,而原发性双突变较为罕见。然而,近年来的研究表明,肺腺癌中确实存在原发性 EGFR 与 BRAF 共突变,这可能与肿瘤的高度异质性相关。值得注意的是,针对单一靶点的药物治疗对共突变患者的疗效有限,提示此类患者可能需要联合靶向治疗策略。张海艳等<sup>[11]</sup>通过对 225 例 NSCLC 患者的病理标本进行 NGS 检测,发现 4 例原发性 EGFR 与 BRAF V600E 共突变患者,其中 1 例患者未接受治疗,2 例患者接受吉非替尼单药治疗,PFS 分别为 4 和 7 个月;另外 1 例患者接受奥希替尼治疗,PFS 为 5 个月。此外,Morikawa 等<sup>[12]</sup>曾报道 1 例伴有骨转移的肺腺癌患者,原发

灶和转移灶均检测到 EGFR 21 号 L858R 突变和 BRAF V600E 突变。该患者接受阿法替尼治疗后,PFS 仅为 12 d,随后更换为曲美替尼和达拉非尼联合治疗,取得显著疗效,疗效评价为 PR,但具体 PFS 未明确报道。

在上述报道中,治疗方案仅选择了针对单一基因的靶向药物,且 PFS 时间较短,这可能是由于 BRAF 突变导致下游非 EGFR 信号通路的持续激活,因此单独使用 EGFR-TKI 无法完全抑制下游肿瘤相关信号通路的活化。本例患者为 EGFR 和 BRAF 共突变,突变丰度分别为 10.33% 和 3.51%。鉴于两种靶点突变的丰度均较低,且以往研究提示单一靶点药物的疗效不佳,因此我们选择三药联合治疗作为一线治疗方案。截至目前,该例患者的 PFS 已超过 19 个月,且仍在持续随访中(图 4)。这一结果提示,针对多靶点的联合治疗策略可能为 EGFR 与 BRAF 共突变患者带来更持久的临床获益。

针对驱动基因共突变的患者,临床医师常因担心联合用药可能加重不良反应而倾向于选择单一靶点治疗。然而,在本例患者中,尽管患者出现了 I~II 级不良反应(包括低热、间歇性腹泻及 I~II 级肝功能异常),但通过对症支持治疗(如保肝药物应用)及剂量调整(达拉非尼剂量下调至 75 mg,1 次/d),所有不良反应均得到有效控制并缓解。这一结果提示,对于 EGFR 与 BRAF 原发性共突变的患者,采用多靶点联合治疗不仅是安全可行的,而且通过密切监测和及时干预,可以有效管理治疗相关不良反应,从而为患者带来更好的临床获益。

总之,EGFR 与 BRAF 原发性共突变的 NSCLC 较为罕见,目前针对此类患者是选择单靶点治疗还是多靶点联合治疗,尚缺乏高质量的循证医学证据支持。本例患者采用奥希替尼联合曲美替尼及达拉非尼作为一线治疗方案,患者获得了超过 19 个月的 PFS,且未

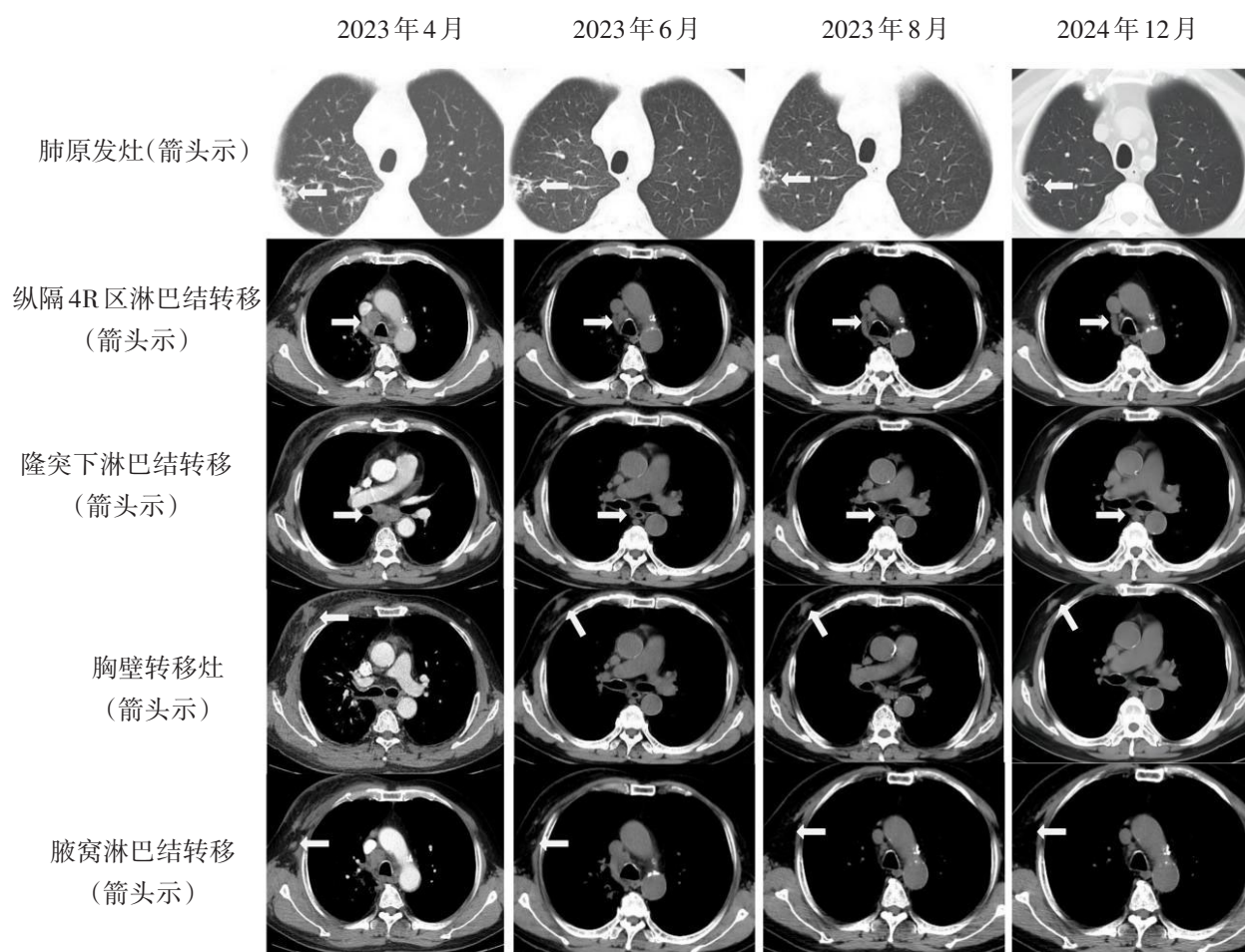


图4 患者治疗过程中病灶的变化过程

显著增加治疗相关不良反应。然而,关于EGFR与BRAF共突变的分子机制、联合治疗的长期疗效及安全性,仍需通过更大样本量的临床研究进一步验证。未来,基于多组学分析和真实世界数据的研究将为EGFR与BRAF原发性共突变患者的精准治疗提供更可靠的证据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王亚南:文献整理、论文撰写、经费支持;王璐:文献整理、论文修改;王静:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

[1] Unal OU, Oztup I, Calibasi G, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor gene mutations and clinicopathological features in patients with non-small cell lung cancer in western Turkey[J]. Asian Pac J

Cancer Prev, 2013, 14(6):3705-3709. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3705.

[2] 周严,董贤喆.40岁以下年轻肺癌患者的回顾性分析[J].中国肿瘤临床与康复,2021,28(4):400-403. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.2021.04.05.

[3] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):38. DOI: 10.1186/s12943-018-0777-1.

[4] Gursoy P, Tatli AM, Erdem D, et al. Real-life comparison of afatinib and erlotinib in non-small cell lung cancer with rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations: a Turkish Oncology Group (TOG) study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(2):865-875. DOI: 10.1007/s00432-022-03984-5.

[5] 缪达,余岚,王启苑,等.肺癌罕见突变靶向治疗的现状及展望[J].中国肿瘤临床与康复,2025,32(2):97-126. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20241227-0378.

- [6] Mu Y, Yang K, Hao X, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 65 patients with BRAF-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 603. DOI: 10.3389/fonc.2020.00603.
- [7] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 103-115. DOI: 10.1016/j.jtho. 2021. 08.011.
- [8] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 984-993. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
- [9] Huang Y, Gan J, Guo K, et al. Acquired BRAF V600E mutation mediated resistance to osimertinib and responded to osimertinib, dabrafenib, and trametinib combination therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): e236-e237. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.040.
- [10] Wei XW, Deng JY, Xu CR, et al. Characteristics of and treatment strategies for advanced EGFR-mutant NSCLC with concomitant BRAF variations[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(7):100348. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100348.
- [11] 张海艳,胡春生,刘斌,等. 中国非小细胞肺癌 BRAF V600、EGFR 基因突变患者的临床病理特征分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(6): 559-562. DOI: 10.3969/j. issn.1009-0460.2019.06.015.
- [12] Morikawa K, Iinuma M, Shinozaki Y, et al. A case of advanced adenocarcinoma genetically confirmed with EGFR/BRAF co-mutation in both primary and metastatic lesions [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211053420. DOI: 10.1177/17588359211053420.

(收稿日期:2025-03-20)

(本文编辑:金琦)