

非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗失败后小细胞肺癌转化

刘晓晴 郭万峰

军事医学科学院附属解放军 307 医院肺部肿瘤科 (北京 100071)

【摘要】 表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的耐药分子机制逐渐明了, 其中小细胞肺癌 (SCLC) 转化引发了学者极大关注。这种表型转化和伴发 *EGFR* 突变是肿瘤细胞异质性, 或是肿瘤干细胞, 或是某些分子事件使然, 但无论那种机制均是推测且无直接证据。目前临床实践中对这种 EGFR-TKI 耐药转化为 SCLC 患者的治疗仅是经验分享, 亦无更高级别的证据推荐。

【关键词】 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂; 小细胞肺癌; 耐药性

【中图分类号】 R537.4; R734.1

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.001

Transformed from NSCLC into SCLC after failure of EGFR-TKI therapy in patients with NSCLC Liu Xiao-qing, Guo Wan-feng. Department of Pulmonary Oncology, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China

【Abstract】 The genetics mechanisms of drug resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) were revealed gradually, one of them was surprising-NSCLC transformation into small cell lung cancer (SCLC). This phenotype transformation associated with EGFR gene mutation was resulted from tumor heterogeneity, cancer stem cell or some molecular events, but there was no confirmed evidence for them. Currently, the treatment of the transformation of NSCLC into SCLC after failure of EGFR-TKI therapy is empirical in clinical practice, no higher-level evidence to recommend.

【Key words】 Non-small-cell lung cancer; EGFR-TKI; Small-cell lung cancer; Drug resistance

近年来, 表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 在晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 个体化治疗中独领风骚。在短短几年内, 涉及 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 的各类研究证据越来越多。各类指南推荐的 EGFR-TKI 治疗范围涵盖了晚期 NSCLC 的二、三线治疗, 一线治疗甚至维持治疗, 由此推断, 极大比例的晚期 NSCLC 患者治疗过程的某个阶段必然会接受 EGFR-TKI 治疗。然而, 无论近期疗效如何, 最终患者都不可避免地出现对 EGFR-TKI 的耐药或 EGFR-TKI 治疗失败。随着基础研究的不断深入, EGFR-TKI 耐药分子机制被逐一拨开^[1-3]。

1 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗失败后小细胞肺癌转化的发现

2006 年, Zakowski 等^[4]首次在《新英格兰医学杂志》报道了第一例肺腺癌 IV 期患者接受厄洛替尼 (每天 100 mg) 治疗 18 个月后疾病出现进展, 后给予全脑放疗联合吉非替尼 (每天 50 mg) 治疗及丝裂霉素和长春碱化疗, 病情进展后肺穿刺活检诊断为小细胞肺癌 (SCLC) 并伴 *EGFR* 外显子 19 缺失。根据病理及基因检测结果, 给予吉非替尼每天 250 mg 联合依托泊苷化疗后, 疾病再次进展, 患者死亡, 尸检报告提示为 SCLC, 且 5 个转移器官均显示 *EGFR* 外显子 19 基因缺失 (图 1)。

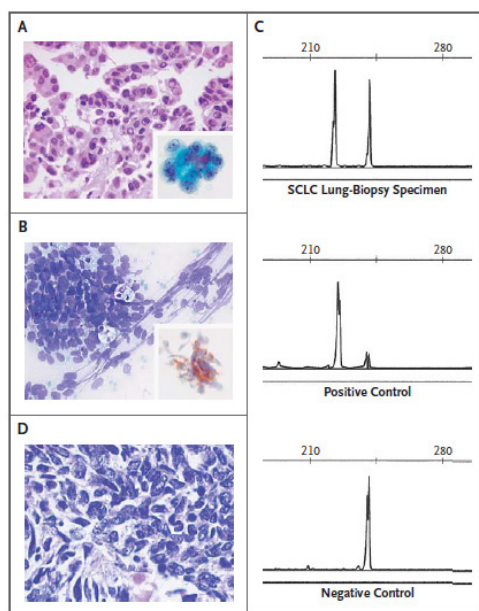


图1 患者的病理变化和EGFR突变情况

A 气管镜活检：中高分化腺癌；盥洗液：腺癌细胞

B 针吸标本：SCLC；免疫组化：突触小泡蛋白(+)

C PCR 结果：SCLC 患者外显子 19 18-bp del；阳性对照，H1650 肺腺癌，外显子 19 15-bp del；阴性对照，胎盘组织，没有等位突变

D 尸检：SCLC(HE)

此后，人们开始关注 EGFR-TKI 获得性耐药后的病理组织学转化。2011 年，Sequist 等^[1]报告了 37 例 EGFR 突变阳性腺癌患者接受 EGFR-TKI 治疗耐药后，再次组织活检显示：EGFR-TKI 的二次突变 T790M 占 49%；cMET 基因扩增 5%；PIK3CA 5%；组织学转化为 SCLC 5 例（14%）。与上述其他 EGFR-TKI 获得性耐药分子基因改变不同，14% 的患者表型从 NSCLC 转化成 SCLC。

2 转化的两点表现

从现有的文献中发现这种转化有两点表现是共同的。

2.1 表型转化

腺癌患者接受 EGFR-TKI 治疗，耐药后组织学从腺癌转化为 SCLC。目前文献报告^[1-2,4]发生表型转化的患者有 3 个特点：①均为不吸烟的女性患者；②同一或不同解剖部位存在同一种突变；③同一或不同解剖部位出现表型变化。

2.2 转化后仍伴有 EGFR 突变

文献报道非腺癌肺癌患者中 EGFR 突变率小于 5%，主要分布在腺鳞癌、鳞癌和大细胞癌，SCLC 伴随 EGFR 突变是罕见的^[5]。但从 2005 年始，文献^[1, 4, 6-11]陆续报道病理诊断为 SCLC 的患者伴随 EGFR 突变；或腺癌转化为 SCLC 后存在 EGFR 突变；或 SCLC 混合型（腺癌、大细胞癌）存在 EGFR 突变（表 1）。

表 1 文献报道 SCLC 伴发 EGFR 突变

作者	年份	杂志	SCLC 出现 EGFR 突变
Araki 等	2005	Lung Cancer	1 例
Okamoto 等	2006	Ann Oncol	1 例
Zakowski 等	2006	N Engl J Med	1 例
Morinaga 等	2007	Lung Cancer	1 例
Fukui 等*	2007	Cancer Sci	16.7% (1/6)
Tatematsu 等*	2008	Clin Cancer Res	4.0% (5/122)
Sequist 等	2011	Sci Transl Med	14.0% (5/37)
Lu 等*	2012	Oncol Lett	14.0% (1/7)

*SCLC 混合型

SCLC 伴有 EGFR 突变的特点：① SCLC 患者 EGFR 突变较少见，但个案报道越来越多；② EGFR 突变一般出现在单一 SCLC 或混合 SCLC（混合型腺癌多见）患者中；③突变位点主要为 EGFR 外显子 19,21 位点，且不同细胞组织突变位点一致；④ EGFR 突变多为不吸烟或轻度吸烟的女性患者；⑤单纯 SCLC 突变的患者无 EGFR 表达（荧光原位杂交）。

目前仅从很少的文献中看到上述 EGFR-TKI 耐药后从 NSCLC 转变成 SCLC 的两种现象。

3 EGFR-TKI 获得性耐药患者表型从 NSCLC 转化成 SCLC 的可能机制

3.1 机制假说之一 细胞异质性

肿瘤异质性普遍存在，这也是肿瘤治疗复杂、容易耐药和复发转移的重要原因^[12-13]。既往研究已证明 SCLC 存在混合型^[11]，所以推测是否在原发腺癌中混杂少量 SCLC 成分，在经过多次治疗（克隆选择压力）和疾病发展过程中，SCLC 转化成了优势克隆。

目前文献报道的腺癌转化为 SCLC 患者的

特点: ①同一部位组织学形态不同 (SCLC/ 腺癌); ②不同器官组织学形态不同 (SCLC/ 腺癌); ③不同时间段组织学形态不同 (腺癌→SCLC 转化)。因此这种现象提示, 临床实践中进行一次、单部位、单点组织形态和分子学检测不足, 应该进行多部位、动态、组织形态结合分子生物学检测, 以提供更多、更精确的研究和治疗信息。

3.2 机制假说之二 多能干细胞

如果是细胞异质性在治疗过程中导致克隆选择, 但这难以解释为什么 SCLC 携带了和腺癌一致位点的 *EGFR* 突变。近年来肿瘤干细胞受到越来越多人的关注, 并在乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤中都成功分离出了肿瘤干细胞^[14-16]。所以推测可能 SCLC 和腺癌来源于共同的携带 *EGFR* 突变的多能干细胞; 或至少部分 SCLC 来源于携带 *EGFR* 突变和甲状腺转录因子-1 (TTF-1)(+) 的腺癌。

3.3 机制假说之三 分子机制

转化相关蛋白 53 (transformation-related protein53, Trp53) 和视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma1, Rb1) 是肿瘤抑癌基因, 基础研究已证实其缺失或低表达可能诱发肿瘤。Sutherland 等^[17]的试验结果显示, 成年小鼠 SCLC 细胞源于肺内不同细胞 Trp53 和 Rb1 失活。也许腺癌在治疗过程中出现了类似 Trp53 和 Rb1 缺失, 致使腺癌转化成为 SCLC。但遗憾的是, Rb1 缺失假说尚缺少临床证据。

4 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药后组织学转化为 SCLC 的治疗策略

Sequist 等^[1]报告的 5 例转化为 SCLC 的患者中, 有 4 例患者接受 SCLC 标准方案化疗, 3 例有效, 其中 1 例化疗联合放疗。另外, 其他报告^[10, 18]就 SCLC 转化的应对策略也推荐: 如存在 *EGFR* 突变的 SCLC, 可以选择 *EGFR*-TKI, 或在 *EGFR*-TKI 缓慢进展的前提下, 局部进展的患者采用 *EGFR*-TKI 联合局部治疗; 全身多处缓慢进展的, 使用 *EGFR*-TKI 联合标

准的 SCLC 化疗方案。然而携带 *EGFR* 突变的 SCLC 接受化疗或 *EGFR*-TKI 疗效不清楚, 是否还有更有效的治疗选择须待深入研究。

5 结语

目前关于非小细胞肺癌 *EGFR*-TKI 耐药后组织学转化为 SCLC 的研究刚刚起步, 从现象来看, 出现了表型转化和伴有 *EGFR* 突变。从本质来讲, 推测可能是细胞异质性, 肿瘤干细胞, 或发生了某些相关分子事件 (Trp53 和 Rb1)。因目前多数研究是回顾性研究; 纳入观察和研究病例数少; 研究中二次活检标本基本上不是来自同一解剖部位; 标本取样时间不统一 (有的在 *EGFR*-TKI 治疗过程中, 有的耐药后); 特别是关于分子机制的研究并无直接证据, 仅仅是推断和猜想; 治疗推荐也限于个案治疗经验和小样本临床实践, 证据级别不高。所以非小细胞肺癌 *EGFR*-TKI 耐药后 SCLC 转化的分子机制和治疗策略研究任重而道远。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (17): 5530-5537.
- [3] 刘晓晴. 浅谈晚期非小细胞肺癌 *EGFR*-TKIs 耐药后治疗 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(24): 1484-1487.
- [4] Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG, et al. *EGFR* mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(2): 213-215.
- [5] Shigematsu H, GazdarAF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2): 257-262.
- [6] Araki J, Okamoto I, Suto R, et al. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(1): 141-144.
- [7] Okamoto I, Araki J, Suto R, et al. *EGFR* mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 1028-1029.

(下转 25 页)

其峰值及降至正常时程均明显早于冠状动脉狭窄再通组患者。同时 D-dimer 水平在 1 ~ 8h 均显著低于冠状动脉狭窄再通组。此组病例 D-dimer 水平的变化特点是升高幅度低, 峰值出现早, 回归正常快。这些结果提示溶栓后此组患者体内纤维蛋白降解量小于冠状动脉狭窄再通组。此组患者在溶栓后 (90 ± 30)min 均出现程度不等的临床冠状动脉间接再通指征, 冠状动脉造影提示相关冠状动脉残余狭窄明显小于冠状动脉狭窄再通组, 部分病例的冠状动脉甚至看不到动脉有狭窄的影像学表现。综上所述, 此组患者发生急性心肌梗死的主要起因不是继发于冠状动脉粥样硬化斑块破裂继发的血栓形成, 而更大的可能是由于冠状动脉痉挛为主所导致的急性冠状动脉血流中断。本组患者 D-dimer 水平升高, 因与冠脉痉挛后继发血栓形成有关。

【参考文献】

- [1] 和渝斌, 余燕秋, 李鲁光, 等. D-二聚体评价溶栓治疗急性心肌梗死的价值及意义[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(6): 469.
 - [2] 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗死溶栓疗法参考方案[J]. 中华心血管病杂志, 1996, 24(5): 328-329
 - [3] American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee, Clinical Policies Committee Subcommittee on Suspected Pulmonary Embolism. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism[J]. Ann Emerg Med, 2003, 41(2): 257-270.
 - [4] Tokita Y, Kusama Y, Kodani E, et al. Utility of rapid D-dimer measurement for screening of acute cardiovascular disease in the emergency setting[J]. J Cardiol, 2009, 53(3): 334-340.
 - [5] 耿美容, 辛晓敏, 关秀茹. 急性心肌梗死溶栓治疗前后凝血及纤容系统的动态研究[J]. 黑龙江医学, 2003, 27(3): 167-170
 - [6] 葛长江, 邱杰夫, 刘永明. D-二聚体定量检测对判定急性冠脉综合征血栓形成的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(4): 345-347.
-
- (上接 3 页)
- [8] Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation[J]. Lung Cancer, 2007, 58(3): 411-413.
 - [9] Fukui T, Tsuta K, Furuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung[J]. Cancer Sci. 2007, 98(11): 1714-1719.
 - [10] Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19): 6092-6096.
 - [11] Lu HY, Mao WM, Cheng QY, et al. Mutation status of epidermal growth factor receptor and clinical features of patients with combined small cell lung cancer who received surgical treatment[J]. Oncol Lett, 2012, 3(6): 1288-1292.
 - [12] 杨壹玲, 褚嘉祐, 王明荣. 肿瘤遗传异质性[J]. 遗传, 2013, 35(1): 1-9.
 - [13] Marjanovic ND, Weinberg RA, Chaffer CL. Cell plasticity and heterogeneity in cancer[J]. Clin Chem, 2013, 59(1): 168-179.
 - [14] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 3983-3988.
 - [15] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell, 2005, 121(6): 823-35.
 - [16] Karlic H, Herrmann H, Schulenburg A, et al. Tumor stem cell research - basis and challenge for diagnosis and therapy[J]. Wien Klin Wochenschr. 2010, 122(13-14): 423-436.
 - [17] Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung[J]. Cancer Cell, 2011, 14, 19(6): 754-764.
 - [18] Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 33-39.