

28 例治疗后进展肺癌重复活检的临床意义

付翠平 黄静 陆远 王西华

摘要 目的:探讨重复活检对治疗后进展肺癌的临床意义,为制定晚期肺癌的后线治疗策略提供参考。方法:回顾性分析 2019 年 11 月至 2020 年 6 月 28 例于东南大学附属中大医院接受重复活检肺癌患者的临床资料,分析病灶组织重复活检前后变化差异。结果:病理类型方面,28 例肺癌中,27 例为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),1 例小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。治疗后重复活检结果表明,3 例由腺癌转变为 SCLC,转化时间为 18~41 个月;另有 3 例腺癌出现肉瘤样分化。驱动基因方面,2 例重复活检后出现变化,其中 1 例表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阴性患者化疗后出现 EGFR 19 外显子缺失,1 例 EGFR 19 外显子缺失患者经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗后出现 EGFR T790M 耐药突变。结论:肺癌治疗进展后对病灶组织及时进行重复活检,是正确评估病灶组织病理及驱动基因变化、选择新的治疗方案的重要保证。

关键词 非小细胞肺癌 小细胞肺癌 重复活检 组织学转化 驱动基因

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.18.949

Clinical significance of repeated biopsy in 28 patients with lung cancer after progression following initial treatment

Cuiping Fu, Jing Huang, Yuan Lu, Xihua Wang

Correspondence to: Cuiping Fu; E-mail: fucuipingnew@163.com

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

Abstract **Objective:** To explore the feasibility and clinical significance of repeated biopsy after lung cancer progression and provide a reference for the treatment of advanced lung cancer. **Methods:** The clinical data of 28 patients with lung cancer who had undergone repeated biopsies of the lesion tissue at Zhongda Hospital, Southeast University from November 2019 to June 2020, including the pathological types and driver oncogenes in the first and repeated biopsies of the lesion tissue, were retrospectively analyzed. **Results:** The pathological types of lung cancer in the 28 patients were non-small cell lung cancer (NSCLC) in 27 patients and small cell lung cancer (SCLC) in 1 patient. On repeated biopsy after treatment, the pathological type changed from adenocarcinoma to small-cell carcinoma in 3 patients, and the adenocarcinoma showed sarcomatous differentiation in 3 patients. The time period for the change from NSCLC to SCLC was 18-41 months. Repeated biopsy also showed changes in lung cancer driver oncogenes in 2 patients: 1 epidermal growth factor receptor (EGFR)-negative patient developed EGFR Exon 19del after chemotherapy and 1 patient with EGFR Exon 19del developed drug resistance gene EGFR T790M after EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment. **Conclusion:** Repeated biopsy after lung cancer progression is very important for assessing the histopathology and changes in driver oncogenes and selecting appropriate treatment methods.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), repeated biopsy, histologic transformation, driving oncogenes

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,仅 2018 年就预计有 210 万例新增病例和 180 万例死亡病例,分别占全部癌症的 11.6% 和 18.4%^[1]。肺癌根据病理类型可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。根据肺癌患者的病理类型、分期及有无驱动基因突变等因素,治疗上可选择传统的手术、放疗和化疗等方案,也可以选择近几年新兴的

靶向和免疫治疗。然而,肿瘤细胞耐药突变以及肿瘤病理类型转化等常导致患者在治疗显效一段时间后出现再次进展。在此基础之上,需要对病灶组织进行重复取材活检以明确具体原因,当前肺癌重复活检的文献多为个案报道^[2-3]。本研究通过回顾性分析接受重复活检的治疗后进展的肺癌患者的临床资料,探讨重复活检的临床意义,为制定晚期肺癌的后线治疗策略提供参考。

作者单位:东南大学附属中大医院呼吸与危重症医学科(南京市 210009)

通信作者:付翠平 fucuipingnew@163.com

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 11 月至 2020 年 06 月于东南大学附属中大医院诊治的肺癌患者临床资料,选取经初始治疗后复发或进展,并对病灶组织进行两次及以上重复活检的患者。最终纳入 28 例,其中男性 19 例(67.86%),女性 9 例(32.14%);有吸烟史 17 例(60.71%);年龄 51~78 岁,平均(64.43±6.93)岁。

1.2 方法

治疗方法:SCLC 1 例,一线选择含铂双药化疗,进展后更换化疗方案,后线治疗使用安罗替尼和紫杉醇(白蛋白结合型)。腺鳞癌 1 例,先后选择化疗、放疗、皮下注射癌症疫苗(临床试验)、EGFR-TKI、卡瑞利珠单抗、贝伐珠单抗、安罗替尼等方法。其他 NSCLC 患者若存在驱动基因则选择靶向治疗;无驱动基因则选择手术、支气管镜下治疗、化疗、EGFR-TKI、安罗替尼、免疫治疗等方法。

活检方法:1)初次活检:经支气管镜肺活检 13 例,支气管内超声引导下经支气管针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)6 例,经皮肺穿刺活检术 5 例,浅表淋巴结活检术 2 例,经支气管镜黏膜活检 1 例,外科手术 1 例。2)二次活检:经支气管镜肺活检 16 例,经皮肺穿刺活检术 6 例,经支气管镜黏膜活检 3 例,浅表淋巴结活检术 1 例,外科手术 1 例,胸水细胞学检查 1 例。3)三次活检:经支气管镜肺活检 3 例,经皮肺穿刺活检术 2 例,EBUS-TBNA 1 例,浅表淋巴结活检术 1 例,经支气管镜黏膜活检 1 例,浅表淋巴结活检术 1 例,胸水细胞学检查 1 例。

1.3 统计学分析

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料均以百分数表示。

2 结果

2.1 病理类型

28 例肺癌中,27 例为 NSCLC,1 例为 SCLC;NSCLC 包括腺癌 22 例、鳞癌 3 例、腺鳞癌 1 例和腺样囊性癌 1 例。对 28 例患者进行病灶组织二次活检,25 例 NSCLC,3 例 SCLC,2 例 NSCLC 腺癌转化为 SCLC。对 9 例 NSCLC 患者进行病灶组织三次活检,1 例患者同时进行 2 个部位的病灶组织活检,病理类型分别为腺癌和 SCLC。

2.2 病理类型变化的患者资料分析

分析表明,3 例腺癌患者治疗后重复活检病理提示为 SCLC(二次活检 2 例,三次活检 1 例),3 例腺癌治疗后伴肉瘤样分化(二次活检 2 例,三次活检 1 例)(表 1,图 1,2)。

2.3 活检组织 EGFR 突变及 ALK 检测分析

22 例肺腺癌患者初次活检诊断明确后均行 EGFR 及 ALK 基因检测:ALK 融合 1 例;EGFR 突变 9 例,其中 EGFR 19 外显子缺失及 EGFR 21 外显子 L858R 突变各 4 例,1 例存在变异,但具体不详。2 例治疗进展的肺癌患者重复活检后出现驱动基因变化:1 例 EGFR 阴性化疗后出现 EGFR 19 外显子缺失,1 例 EGFR 19 外显子缺失经 EGFR-TKI 治疗后出现 EGFR T790M 耐药突变(表 2)。

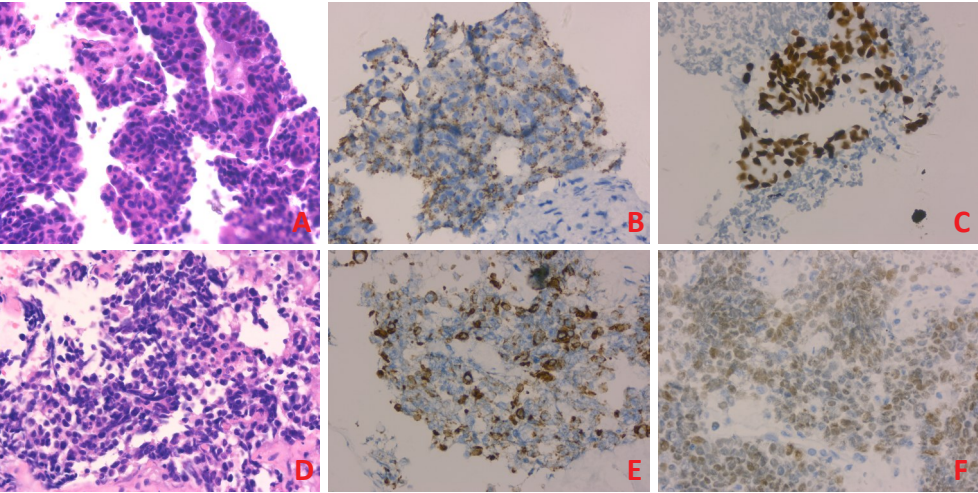
2.4 患者预后

分析患者生存时间显示,6 例发生病理类型转化的患者平均生存时间为(34.47±24.47)个月,其中最长已达 61.3 个月;发生驱动基因改变的 2 例病例生存时间分别达到 66.3 个月和 74.2 个月;20 例未出现病理类型转变的病例中生存时间最长为 71.4 个月,最短为 8.0 个月,平均生存时间为(25.46±13.64)个月。

表 1 6 例病理类型变化的肺癌患者临床资料

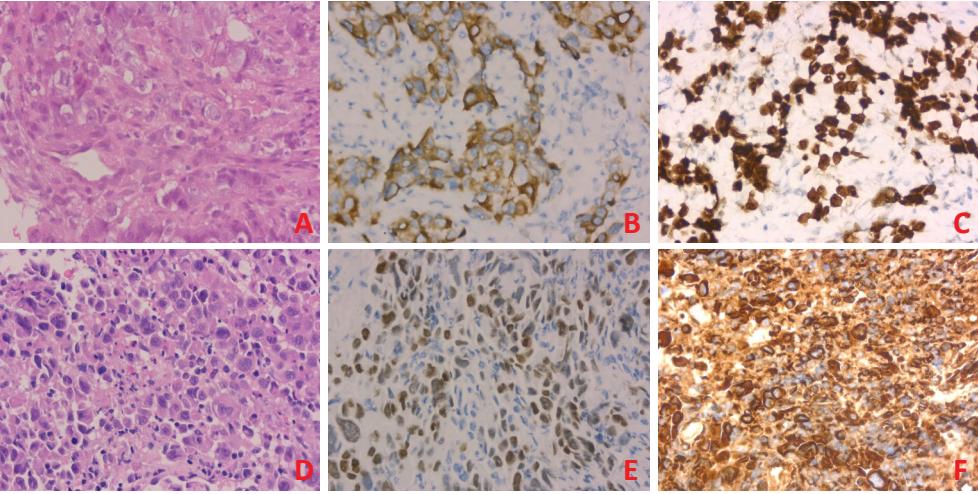
病例	性别	年龄 (岁)	吸烟史	活检部位及病理类型			初始驱动基因	初始治疗	确诊至病理变化时间(月)
				初次	二次	三次			
1	女	63	无	右中叶:肺腺癌	右上叶:肺腺癌	右上叶:肺腺癌; 右中叶:肺小细胞癌	EGFR Exon 19del, ALK(-)	化疗、EGFR-TKI、 抗 VEGF	41
2	女	54	无	右下气管旁淋巴结:右肺:肺小细胞癌 转移性肺腺癌	-	-	EGFR 有变异 (不详),ALK(-)	EGFR-TKI	18
3	男	78	有	右下气管旁:肺腺癌	右肺:肺小细胞癌	-	EGFR Exon 21 L858R 突变、ALK(-)	化疗、EGFR-TKI、 抗 VEGF	36
4	女	66	无	右下叶:肺腺癌	右下叶:肺腺癌	右下肺穿刺:肺腺癌, 局灶肉瘤样分化	EGFR Exon 19del, ALK(-)	化疗、EGFR-TKI、 抗 VEGF	59
5	男	60	有	右颈部淋巴结: 转移性肺腺癌	右上叶:低分化腺癌 伴肉瘤样分化	-	EGFR、ALK(-)	化疗	7
6	女	56	无	左肺:肺腺癌	左下叶:低分化腺癌, 肿瘤细胞肉瘤样变	-	BRAF V600E 突变, EGFR、ALK(-)	化疗、抗 VEGF	6

EGFR Exon 19del:EGFR19 外显子缺失;EGFR Exon 21 L858R:EGFR 21 外显子 L858R 突变;VEGF:vascular endothelial growth factor,血管内皮生长因子



A ~ C:初次活检(标本为右下气管旁淋巴结);A:淋巴结转移性肺腺癌(H&E×40);B:NapsinA 阳性(IHC×40);C:TTF1 阳性(IHC×40);D ~ F:二次活检(标本为右肺病灶);D:小细胞恶性肿瘤(H&E×40);E:Syn 少量阳性(IHC×40);F:TTF1 阳性(IHC×40)

图1 病例2活检病理学特征



A ~ C:初次活检(标本为右锁骨上淋巴结);A:淋巴结转移性肺腺癌(H&E×40);B:CK7 阳性(IHC×40);C:TTF1 阳性(IHC×40)。D ~ F:二次活检(标本为右肺病灶);D:腺癌伴肉瘤样分化(H&E×40);E:CK7 阴性(IHC×40);F:Vimentin 阳性(IHC×40)

图2 病例5活检病理学特征

表2 重复活检时驱动基因有变化的患者资料		
临床特征	病例7	病例8
性别	女	男
年龄(岁)	56	74
吸烟史	无	无
病理类型变化	无	无
驱动基因		
初次活检	EGFR(-)	EGFR Exon 19del
二次活检	EGFR Exon 19del	EGFR(-)
三次活检	EGFR Exon 19del	EGFR Exon20 T790M
基因变化前治疗	化疗	EGFR-TKI、EGFR-TKI+抗VEGR
基因变化时间(月)	8	62

EGFR Exon 19del;EGFR19外显子缺失;EGFR Exon 20 T790M;EGFR T790M突变

3 讨论

美国国立综合癌症网络(NCCN)2020 年第1版

指南中明确指出在针对性治疗后肺癌发生进展时,需进行组织活检或留取细胞学标本,其主要目的在于:1)怀疑发生 SCLC 转化时,以最少的组织用于免疫组织化学检测,用以确认最初的病理类型或不同的组织类型;2)保存用于分子分析的材料。本研究中28例患者在治疗进展后接受了重复活检,获取病灶组织用于病理学和/或驱动基因检测。这些患者中部分在接受第三次活检时才发现病理学类型或驱动基因改变。因此在临床工作中如果患者病情出现进展,及时重复活检对于制定新的治疗策略十分必要。

本研究的病例中有6例(21.43%)患者的病理类型结果与治疗前不一致,其中3例肺腺癌转变成SCLC。需要说明的是,3例中有2例初始取材部位为淋巴结,病理结果均为转移性肺腺癌,而第二次是对肺内病灶直接取材,病理结果分别为SCLC和肺腺癌

伴肉瘤样分化。关于这种现象有两种解释,其中之一是肺癌组织学类型发生了转化。Zakowski等^[4]在2006年首次报道了经厄洛替尼治疗的肺腺癌患者进展后重复活检病理变为SCLC。近年来,越来越多的临床研究关注了这种转化现象,据统计4%~14% EGFR突变肿瘤组织发生了向SCLC的组织学转化^[5-8]。NSCLC转化后具有EGFR突变的SCLC对EGFR-TKI治疗反应较差,鉴于本研究病例初始治疗有效,因此EGFR-TKI治疗开始前可能已经发生了SCLC转化,这一过程与抑制EGFR信号传导无关^[9-11]。原因之二是肿瘤异质性假说,即病灶组织中最初可能存在NSCLC和SCLC两种成份,由于活检获得的病灶组织较小,未能提供足够的病理材料来确定是否存在混合成份,经针对NSCLC的治疗后SCLC细胞继续繁殖,成为病灶中的主要细胞^[12]。

此外,本研究中3例肺腺癌患者经治疗后组织出现肉瘤样分化,这一现象可能与上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)有关^[13-14]。Pang等^[15]研究表明,在NSCLC组织中出现额外的肉瘤或肉瘤样成分往往伴随上皮形态肿瘤细胞向间质形态的转化,在这一过程中,与化疗及TKI耐药性相关的突变基因,例如KRAS、c-MET、EGFR等,往往出现表达上调。NSCLC向SCLC的转化可发生于病程中的任何时间点, Marcoux等^[10]研究表明转化最早发生于2个月,最迟于5年,转化的中位时间为17.8个月。Ferrer等^[8]研究显示NSCLC向SCLC转化的中位时间为16个月。本研究中的SCLC转化时间为18~41个月,中位时间为36个月,与前面的研究结果不一致,考虑与本研究病例数少有关,有待未来纳入更多病例来进行验证。

EGFR-TKI是具有EGFR敏感突变的晚期肺癌患者首选的一线治疗药物,但患者在接受治疗10~13个月后不可避免地会发生获得性耐药,进而引起疾病复发进展,影响预后^[16]。肺癌驱动基因的改变是发生耐药的主要原因。研究表明,50%~60%接受EGFR-TKI治疗进展的肺癌患者病灶存在EGFR T790M突变,其他耐药的原因还包括EGFR扩增、MET扩增、HER-2激活、PIK3CA突变、BRAF突变以及组织病理学转化等^[17-18]。Yu等^[6]对155例具有EGFR敏感突变的肺腺癌患者在EGFR-TKI治疗耐药后进行了肿瘤标本的重新活检分析,最终发现63%的患者存在EGFR T790M突变,而HER-2激活、MET扩增和SCLC组织学转化相对少见。本研究中有1例肺腺癌患者初次活检基因检测结果为EGFR 19外显子缺失突变,经TKI治疗进展后第二次活检未发现EGFR突变,考虑可能与第二次活检组织标本小、治疗后敏感细胞死亡或基因表达谱改变等有关。此患者在62

个月后疾病再次进展,第三次活检结果发现病灶中出现EGFR T790M突变。Piotrowska等^[19]对经第三代EGFR-TKI治疗后耐药的EGFR T790M阳性患者进行了重复活检,发现近50%的病例中EGFR T790M为野生型,这种肿瘤细胞“损失”T790M的现象表明,原始病灶可能同时含有T790M阳性和T790野生型。此外,本研究中1例EGFR突变阴性患者在接受二线化疗方案治疗后疾病仍出现进展,重复活检后表明病灶存在EGFR 19外显子缺失,可能由于初次活检时取材组织小,或存在不同的细胞亚群,在治疗过程中通过药物选择引起优势细胞亚群变化,进而基因检测结果发生改变。约4%存在EGFR-TKI获得性耐药的病例中,不同耐药机制同时存在,这些患者经EGFR-TKI治疗进展的时间为7~24个月^[6]。本研究中也有一例患者同时存在肺癌病理类型改变与BRAF基因突变,该病例经化疗及抗VEGF治疗6个月后病情迅速进展。

本研究中有20例患者重复活检的病理组织学类型在治疗前后一致,然而因患者不耐受、费用昂贵、活检组织小等多种因素限制,未行EGFR、ALK等肺癌驱动基因检测,所以不能具体分析其耐药的机制。对比患者生存期,行基因检测的2例患者由于及时接受新的靶向药物如奥希替尼和抗血管生成药物,生存时间远超未经基因检测的患者。因此肺癌治疗进展后重复活检对于进一步评估组织学类型、明确驱动基因变化以及选择合适的治疗方案十分重要,条件允许的情况下,应该做到应检尽检。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Ma S, He Z, Fu H, et al. Dynamic changes of acquired T790M mutation and small cell lung cancer transformation in a patient with EGFR-mutant adenocarcinoma after first- and third-generation EGFR-TKIs: a case report[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(1):139-143.
- [3] Miyamoto S, Ikushima S, Ono R, et al. Transformation to small-cell lung cancer as a mechanism of acquired resistance to crizotinib and alectinib[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(2):170-173.
- [4] Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked[J]. N Engl J Med, 2006, 355(2):213-215.
- [5] Liu Y. Small cell lung cancer transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report and literatures review[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(6):445-449.
- [6] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8):2240-2247.
- [7] Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarci-

- nomas that transform to small cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(4):278-285.
- [8] Ferrer L, Gajjar M, Brevet M, et al. A brief report of transformation from NSCLC to SCLC: molecular and therapeutic characteristics[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1):130-134.
- [9] Engelman JA, Oser MG, Niederst MJ, et al. Transformation from NSCLC to SCLC: when did it happen? -Authors' reply[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7):e309-e310.
- [10] Watanabe S, Sone T, Matsui T, et al. Transformation to small-cell lung cancer following treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors in a patient with lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2013, 82(2):370-372.
- [11] Chen B, Hu B, Li W, et al. Transformation from NSCLC to SCLC: when did it happen[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7):e309.
- [12] 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.
- [13] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(6):442-454.
- [14] Baldovini C, Rossi G, Ciarrocchi A. Approaches to tumor classification in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Lung Cancer (Auckl), 2019, 10:131-149.
- [15] Pang A, Carbin M, Moreira AL, et al. Carcinosarcomas and related cancers: tumors caught in the act of epithelial-mesenchymal transition [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2):210-216.
- [16] Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, et al. Transformation from non-smallcell lung cancer to small cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4):e165-e172.
- [17] 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.
- [18] John T, Akamatsu H, Delmonte A, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-smallcell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 126:133-138.
- [19] Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR T790 wild-type clones following treatment of T790M-positive cancers with a third-generation EGFR inhibitor[J]. Cancer Discov, 2015, 5(7):713-722.

(2020-7-29 收稿)

(编辑:孙悦 校对:郑莉)



作者简介

付翠平 专业方向为肺癌综合治疗。

E-mail: fucui pingnew@163.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章推荐:PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗头颈部鳞癌的研究进展

头颈部鳞癌以转移和局部侵袭为特征,手术及放疗后复发率高,预后较差。近年来,程序性死亡分子-1(PD-1)抑制剂被新版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐用于治疗复发、不可切除和转移性头颈部鳞癌,其疗效引人注目。PD-1单抗为铂类化疗难治性的晚期头颈部鳞癌患者提供了新的治疗手段。2019年第10期《中国肿瘤临床》“国家基金研究进展综述”栏目刊发了天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科周旋副教授撰写的《PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗头颈部鳞癌的研究进展》一文,该文就免疫检查点PD-1/程序性细胞死亡分子配体-1的结构、作用机制及其抑制剂在治疗头颈部鳞癌中的研究进展等方面进行综述

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号(扫描文章下方二维码)查看。

