

# 晚期肺腺癌 EGFR-TKI 治疗后转化为小细胞肺癌 1 例及文献复习

郑崇<sup>1</sup>, 王锦聪<sup>2</sup>, 宋永彬<sup>1</sup>

1. 河北省人民医院胸外科, 河北 石家庄 050051; 2. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211

**摘要:** **目的** 探讨非小细胞肺癌向小细胞肺癌转化的机制、预测因素、转化后的治疗和其预后情况。**方法** 通过报告 1 例晚期肺腺癌在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗后转化为小细胞肺癌的病例及其诊治过程,并结合文献进行分析。**结果** 男性 54 岁患者,因“发现左肺腺癌脑转移 2 年 7 个月余,脑转移进展 3 个月”入院,入院后行头部伽马刀治疗并行肺穿刺活检,病理提示小细胞肺癌,遂行 EP 方案(依托泊苷+顺铂)化疗 4 个周期,后因病情再次进展,给予重组人血管内皮抑制素注射液联合紫杉醇治疗 1 个疗程;目前患者随访病情稳定。**结论** 抑制因子 RB1 和 p53 失活、长时间暴露于 TKI 治疗、较晚的疾病分期或较高血清 NSE 表达水平是肺腺癌患者经 EGFR-TKI 治疗后发生小细胞肺癌转化的重要预测因素。而对于具有 EGFR 突变的肺腺癌患者,在接受 EGFR-TKI 治疗后出现向小细胞肺癌转化时,铂-依托泊苷化疗方案应被认为是首选的一线疗法。

**关键词:** 小细胞肺癌; 转化; 肺腺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0815-05

## Transformation from advanced lung adenocarcinoma to small cell lung cancer after EGFR-TKI treatment: a case report and literature review

ZHENG Chong\*, WANG Jin-cong, SONG Yong-bin

\* Department of Thoracic Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: SONG Yong-bin, E-mail: hebxwk@163.com

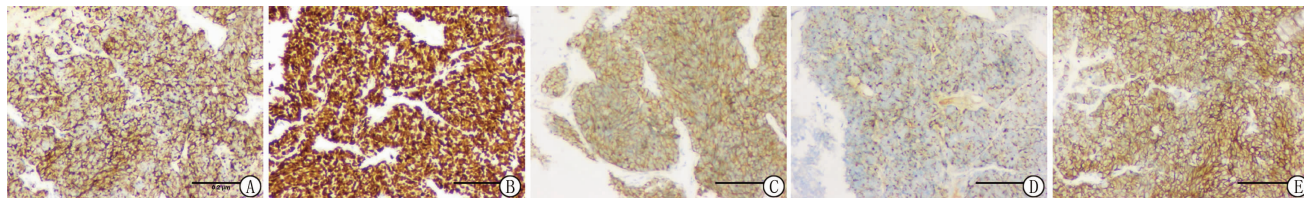
**Abstract: Objective** To investigate the mechanism, predictive factors, treatment and prognosis of transformation from non-small cell lung cancer to small cell lung cancer (SCLC). **Methods** A case of SCLC transformed from advanced lung adenocarcinoma after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) was reported, and the diagnosis and treatment process were summarized and analyzed with a review of the literature. **Results** A 54-year-old male patient was admitted to hospital because brain metastasis of left lung adenocarcinoma was for more than 2 years and 7 months, and brain metastasis progressed for 3 months. Pathology showed SCLC after gamma knife treatment and lung biopsy for the patient. Etoposide and cisplatin (EP) chemotherapy was conducted for 4 cycles, and recombinant human endostatin injection combined with paclitaxel was given for one course of treatment when the disease progressed again. The patient's condition is currently stable. **Conclusion** The inactivation of inhibitors RB1 and p53, long-term exposure to tyrosine kinase inhibitor (TKI), late-stage disease and higher serum NSE level are the important predictors for SCLC transformed from advanced lung adenocarcinoma after EGFR-TKI treatment. For lung adenocarcinoma patients with EGFR mutation, platinum etoposide chemotherapy should be considered as the first-line regimen when there is transformation to SCLC after EGFR-TKI treatment.

**Keywords:** Small cell lung cancer; Transformation; Lung adenocarcinoma; Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

## 1 病例资料

患者,男,54岁。因“发现左肺腺癌脑转移2年7个月余,脑转移进展3个月”于2020年2月12日入院。患者于2017年7月因出现肢体活动障碍,于当地医院就诊,检查发现颅内占位,进一步行胸部增强CT检查发现左肺占位。患者为进一步诊治就诊于北大人民医院,行超声气管镜针吸活检(endobronchial ultrasound guided tranbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)检查,穿刺纵隔淋巴结,组织病理回报腺癌,行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因检测发现敏感突变,遂口服厄洛替尼(150 mg/d)治疗,并于海军总医院行颅内转移头部伽玛刀治疗。其后定期复查,肿瘤病情稳定。延至2019年2月复查时发现肺内病变进展,遂改用口服奥希替尼(80 mg/d)治疗,服药约半年,至2019年9月复查显示肿瘤再次进展,再次口服厄洛替尼治疗。患者2019年11月29日复查头颅强化MRI发现颅内新发病灶,全身PET/CT提示纵隔淋巴结、肺内高代谢病灶。为进一步治疗来院就诊。查体:两肺叩

诊清音,肺肝相对浊音界位于右锁骨中线第5肋间;肺底缘移动范围6 cm;双侧呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音;心脏、腹部查体未见明显异常。辅助检查:胸部增强CT示左肺下叶软组织密度肿块,考虑周围型肺癌可能性大;纵隔及左肺门多发肿大淋巴结,考虑转移可能性大;左侧胸膜多发结节样增厚,转移不排除,建议密切随诊。头颅增强MRI示左额叶、左侧基底节区、脑桥多发异常强化灶,结合病史考虑脑转移瘤。入院后于2020年2月14日再次行头部伽玛刀治疗,并行左肺穿刺活检病理学检查:小圆细胞恶性肿瘤,考虑小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),免疫组化染色结果支持SCLC。患者SCLC病理图见图1。于2020年2月至5月行EP方案(依托泊苷+顺铂)化疗4个周期。2020年7月复查胸部CT左肺病灶及纵隔淋巴结增大,考虑病情进展,给予重组人血管内皮抑制素注射液联合紫杉醇治疗1个疗程。2020年8月复查胸部CT较7月CT变化不明显,疗效评价病情稳定(stable disease, SD),并行行TP方案(紫杉醇+奈达铂)化疗。



注:A为CKpan(+);B为TTF-1(+);C为Syn(+);D为CgA(+);E为CD56(+)

图1 患者肺小细胞癌病理图(免疫组化,×100)

本例患者为男性吸烟的晚期腺癌患者,通过穿刺病理回报腺癌及EGFR基因检测相关敏感突变,予以厄洛替尼靶向治疗,患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)20个月。肺内病变进展后,予以改用奥希替尼,7个月后肿瘤再次进展,予以左肺穿刺活检,组织学分析显示SCLC。先予SCLC一线治疗方案EP方案,后予含紫杉醇化疗方案,患者目前随访病情稳定。

## 2 讨论

### 2.1 SCLC转化发生机制的几种假说

目前肺腺癌在EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后发生SCLC转化的潜在机制仍不清楚。目前,针对该机制的研究可总体归纳为两种假说,分别为异时性假说和同时性假说。

#### 2.1.1 异时性假说

由于肿瘤的异质性,在EGFR-TKI治疗前,肺肿瘤组织可能同时存在非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC)和SCLC两种成分,在EGFR-TKI治疗后,导致NSCLC细胞减少,最初肿瘤的SCLC细胞占据主导地位。但是针对这种假说的争议性较大,支持者认为当临床医师考虑二次活检评估患者病情时,患者往往处于肿瘤进展期,甚至已经出现远处转移的情况,穿刺活检标本仅取材部分肿瘤组织,而非手术切除标本,由于部分组织病理诊断的局限性,不能全面反映整体肿瘤组织的情况,有NSCLC和SCLC细胞两种成分同时存在的可能性。而反对者认为SCLC的生物学行为特点倾向于快速进展,具有高有丝分裂指数表现,而且临床症状明显,并发生早期转移<sup>[1]</sup>;且有关研究表明从最初诊断肺腺癌到转化为SCLC的中位时间为19个月(范围1~61个月)<sup>[2]</sup>,与SCLC的生物学特点不符。

#### 2.1.2 同时性假说

通常认为,SCLC是由中央气道的神经内分泌细胞发展而来,而肺腺癌则起源于肺泡Ⅱ型上皮细胞和Clara细胞。但是越来越多的观点

认为 NSCLC 与 SCLC 细胞来源于共同肿瘤干细胞, Tatematsu 等<sup>[3]</sup>报道了携带 EGFR 突变肿瘤细胞的起源细胞具有分化为神经内分泌肿瘤细胞的潜能,如分化为 SCLC 细胞。临床证据表明,在靶向干扰 TP53 基因和 RB1 基因的条件下,肺泡 II 型细胞也具有转化为 SCLC 细胞的潜能<sup>[4]</sup>;研究还表明肺泡 II 型细胞可能是肺腺癌和 SCLC 的共同前体<sup>[5]</sup>,被视为腺癌和 SCLC 的肿瘤干细胞。因此,原发性肺腺癌患者在疾病发展过程中具有向 SCLC 转化的风险。在肺腺癌患者中 EGFR 突变率高达 50%,而 EGFR 突变在 SCLC 中是罕见的,有趣的是,在 SCLC 转化病例的回顾性研究中发现<sup>[1,6]</sup>,转化后 SCLC 不仅出现 EGFR 突变,还大部分保留了原发性腺癌相同的 EGFR 突变类型。相同的 EGFR 突变的持续存在表明 SCLC 表型来源于原发性腺癌,并将这些转化的肿瘤与原发性 SCLC 区分开来。

两种假说的区别在于时间节点不同,前者发生的转化时间节点为使用 EGFR-TKI 治疗之后,后者发生的转化时间节点为使用 EGFR-TKI 治疗之前。因此,笔者可以大致推断原发肺腺癌在 EGFR-TKI 的选择压力下转化为 SCLC 的机制:起源于预先存在的次要 SCLC 细胞,或起源于具有多向分化潜能的肿瘤干细胞-肺泡 II 型细胞。但是,有一部分研究发现<sup>[7-9]</sup>,虽然大多数转化的 SCLC 病例来自具有 EGFR 突变的肺腺癌病例中,但是这种转化现象并不完全依赖于 EGFR-TKI 治疗,也可能发生在具有间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变肺腺癌的靶向治疗期间<sup>[10]</sup>,也可能由化疗或放射性治疗诱导。

**2.2 SCLC 转化的预测因素** SCLC 和 NSCLC 的治疗策略有很大不同,因此如何较早预测评估 SCLC 转化风险性显得非常有意义。

**2.2.1 抑制因子 RB1 和 p53** 肿瘤抑制因子 RB1 和 p53 的失活已被证明可以预测经 EGFR-TKI 治疗下肺腺癌的 SCLC 转化。RB1 是一组在细胞周期 G1 期起调控作用的基因, RB1 基因的缺失会造成细胞周期 G1 期失控,在 SCLC 转化中起重要作用。在对发生的 SCLC 转化病例分析中<sup>[11]</sup>,其 RB1 基因缺失发生率为 100%。p53 是一种抑癌基因,若 p53 基因失活,将失去其对细胞生长、凋亡和 DNA 修复的正常调控作用,对肿瘤形成起重要作用。Lee 等<sup>[7]</sup>较早报道了 RB1 和 p53 完全失活的肺腺癌更易于转化为 SCLC,且表明在肺腺癌中 RB1 和 p53 的完全失活是转化为 SCLC 的先决条件,并且在肺腺癌阶段早期可以被免疫组织化学检测到,因此,可以在临床上作为

一个强有力的预测生物标记物。Farago 等<sup>[12]</sup>对 58 例转化为 SCLC 的病例进行分析发现,当携带 EGFR 突变的肺腺癌具有 RB1 和 p53 基因缺失时,其向 SCLC 转化的相对风险增加了 42.80 倍(95% CI: 5.88 ~ 3.11)。也有文献表明, RB1 基因缺失或 p53 基因突变可能参与了腺癌向 SCLC 的转化,但这两个基因并不总是同时发生于转化事件中<sup>[13]</sup>。因此 RB1 基因缺失和 p53 基因突变分别作为独立因素对 NSCLC 向 SCLC 转化的影响,还需要进一步研究。

**2.2.2 暴露于 TKI 治疗的时间** 一些观察研究发现<sup>[6]</sup>,从诊断肺腺癌至 SCLC 表型出现的时间非常长(平均 19 个月,1 ~ 61 个月),并且似乎比前瞻性临床试验中用 TKI 治疗的患者的 PFS 更长。因此笔者猜测 NSCLC 向 SCLC 转化可能需要长期暴露于 TKI,而获得这些药物长期受益的患者在进展中转化为 SCLC 表型的风险性更高。针对 T790M 突变的新型 TKI 可能有利于向 SCLC 转化,因为这些药物持续延长了肿瘤暴露于 TKI 治疗的时间<sup>[1]</sup>。已知当发生向 SCLC 转化时,转化后的 SCLC 通常保留了原发肺腺癌的 EGFR 突变;在目前所报道的转化病例中,只有肺癌 EGFR 突变外显子 19、21 被报道过,而外显子 18、20 几乎没有涉及,可能正是因为外显子 18、20 突变患者从 TKI 治疗中获得收益极其有限<sup>[14-17]</sup>。

**2.2.3 疾病分期** 有调查显示,向 SCLC 转化时间在腺癌的早期阶段(I, II, III A)比晚期腺癌(III B, IV)发生得晚;前者的平均间隔为 59 个月(32 ~ 120 个月),后者的平均间隔为 20 个月(14 ~ 31 个月)<sup>[18]</sup>,提示疾病分期同样可能是向 SCLC 转化的预测因素。

**2.2.4 血清 NSE 表达水平** 血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)的迅速增加和对 EGFR-TKI 的不良反应通常是肺腺癌向 SCLC 转化的迹象。NSE 是 SCLC 的重要标志物,其在接受 EGFR-TKI 治疗下向 SCLC 转化的诊断中可能发挥潜在作用。然而,由于 NSE 不是 NSCLC 患者的临床常规检查,所以对血清中 NSE 水平的关注很少,因此缺乏在确诊向 SCLC 转化前血清 NSE 表达水平的资料。此外,胃泌素释放肽原也被推荐作为早期预测疾病从腺癌转化为 SCLC 的肿瘤标记物<sup>[19]</sup>。这一过程何时、如何开始和一些特异性肿瘤标记物的预测价值还需要进一步研究。

同样,一些潜在的预测因素也需要进一步实验来证明,如性别和吸烟状态等。在 Roca 等<sup>[6]</sup>发表病例研究的 39 例患者中,女性患者的比例为 80%,吸烟

患者的比例为 17.2%，众所周知携带 EGFR 突变的患者通常是不吸烟的，因此上述研究报告中吸烟患者的比例提示吸烟作为预测向 SCLC 转化的价值似乎是不可忽略的。而对于有报道中，女性患者占比较高，有人认为可能是女性患者在 TKI 治疗中获得的 中位 PFS 的收益大于男性。

**2.3 转化为 SCLC 后的治疗** 二次活检是组织学诊断和分子分析的重要手段，是评估 TKI 耐药后的遗传和组织学变化以及选择合适的治疗方案的关键。目前由于二次活检的难度性和风险性，外周血循环肿瘤 DNA 检测在获得性 TKI 耐药的使用越来越多，但笔者仍然强调了组织活检在疾病进展中的持续作用。考虑到靶向药物的异质性和获得性耐药机制的多样性，仅对一个部位进行重新活检可能并不总是合适的，再活检部位可能仅代表耐药的部分病理，并且耐药的机制可能因部位不同而不同。笔者认为，在某些情况下，多部位的二次活检或同时结合外周血循环肿瘤 DNA 检测可能是最佳选择。

针对转化为 SCLC 后的治疗，世界范围内没有既定的指南，鉴于 SCLC 对铂-依托泊苷化疗方案敏感性，反应率 >50%<sup>[20]</sup>，铂-依托泊苷化疗方案也成为转化为 SCLC 后最常用的治疗方案。在 Marcoux 等<sup>[8]</sup> 研究中发现，转化为 SCLC 患者对铂-依托泊苷化疗方案的临床应答率为 54% ( $n = 58$ , 包括以前接受铂双联方案的 10 名患者)；即使在转化前接受过铂类化疗的肺腺癌患者中，联合化疗的临床应答率也有 80% ( $n = 8$ )；其病例研究中接受铂-依托泊苷治疗的无进展生存期的中位数为 3.40 个月 (95% CI: 2.40 ~ 5.40 个月)。

含有紫杉烷的方案也被用于转化为 SCLC 后的治疗，令人惊奇的是转化的 SCLC 对紫杉烷有相对较高的临床反应率。同样是在 Marcoux 等<sup>[8]</sup> 的病例研究中，对接受紫杉烷方案 20 名转化为 SCLC 的病例进行回顾性研究发现，对于含有紫杉烷方案的临床反应率为 50%，其中对紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇的临床反应率皆为 70%，而在 6 名接受多西紫杉醇治疗的患者中未观察到任何反应。在 SCLC 患者的治疗中，预处理的患者对单剂紫杉烷的反应率只有 20% ~ 30%<sup>[21-23]</sup>。

大部分病例研究报告了 EGFR-TKI 在向 SCLC 转化后继续使用，但它们经常与细胞毒性化疗结合使用，或作为细胞毒性化疗结束后的维持治疗<sup>[24-25]</sup>。这种使用模式也限制其对临床收益的研究。Niederst 等<sup>[5]</sup> 证明，虽然在向 SCLC 转化患者的 DNA 水平上

发现原发肿瘤的 EGFR 突变，但 EGFR 蛋白的表达却显著减少，因此 EGFR-TKI 对于转化肿瘤收益可能较差。

随着检查点抑制剂在治疗晚期 NSCLC 取得突破性进展和对于 SCLC 也有一定收益，临床医师对其在治疗向 SCLC 转化上也有一定期望。令人惊讶的是 Marcoux 等<sup>[8]</sup> 发现 17 名患者在接受检查点抑制剂 (单用 PD-1/PD-L1 抑制剂或联合使用伊匹单抗-纳武单抗方案) 治疗中似乎都未获益。目前，化疗和免疫检查点抑制剂联合治疗 EGFR 突变型腺癌和 SCLC 的前景似乎比单一药物检查点抑制剂更有希望，或许转化为 SCLC 的患者在免疫治疗联合化疗上会取得丰硕成果。

**2.4 转化为 SCLC 后的预后情况** 最初诊断肺腺癌到 SCLC 转化的中位时间为 19 个月 (范围 1 ~ 61 个月)<sup>[6]</sup>，SCLC 诊断后的中位总生存期为 10.9 个月 (范围 8 ~ 14 个月)<sup>[8]</sup>；结合上述转化病例研究笔者发现，向 SCLC 转化后脑转移发生率较高，这可能是导致患者生存期较低的重要原因。

总之，抑制因子 RB1 和 p53 失活、长时间暴露于 TKI 治疗、较晚的疾病分期或较高血清 NSE 表达水平可以作为预测经 EGFR-TKI 治疗下肺腺癌患者出现 SCLC 转化的预测因素。而对于具有 EGFR 突变的肺腺癌患者，在接受 EGFR-TKI 治疗后出现向 SCLC 转化时，铂-依托泊苷化疗方案应被认为是首选的一线疗法，紫杉烷类药物也表现出较高的反应率。相反，单用检查点抑制剂治疗对于转化后肿瘤的收益不好，而免疫治疗联合化疗对转化后的 SCLC 还需要进一步的实验研究。最后，对于具有向 SCLC 转化预测因素的肺腺癌患者，当出现 EGFR-TKI 耐药或肿瘤进展时，及时有效的多次穿刺活检以便于组织学和分子分析是极其关键的。目前，笔者还需要进行更多的研究，以确定是否存在某种策略阻断向 SCLC 转化的过程；以及具有向 SCLC 转化高风险的肺腺癌患者，早期进行针对 SCLC 治疗是否会改善患者预后。

#### 参考文献

- [1] Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, et al. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e165 - e172.
- [2] Liu YY. 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.
- [3] 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.
- [4] 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, 19(6):754-764.
- [5] Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6377.
- [6] Roca E, Gurizzan C, Amoroso V, et al. Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: a systematic review and pooled analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 59:117-122.
- [7] Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26):3065-3074.
- [8] Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas; clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4):278-285.
- [9] Chu X, Li Y, Zhu ZF. A case of small cell lung cancer transformation from EGFR-mutant lung adenocarcinoma with primary resistance to gefitinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):e211-e214.
- [10] Tokaca N, Wotherspoon A, Nicholson AG, et al. Lack of response to nivolumab in a patient with EGFR-mutant non-small cell lung cancer adenocarcinoma sub-type transformed to small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:65-68.
- [11] 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.
- [12] Farago AF, Piotrowska Z, Sequist LV. Unlocking the mystery of small-cell lung cancer transformations in EGFR mutant adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26):2987-2988.
- [13] Zhu YC, Liao XH, Wang WX, et al. Patients harboring ALK rearrangement adenocarcinoma after acquired resistance to crizotinib and transformation to small-cell lung cancer; a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:3187-3192.
- [14] Peng L, Song ZG, Jiao SC, et al. Efficacy analysis of tyrosine kinase inhibitors on rare non-small cell lung cancer patients harboring complex EGFR mutations[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6104.
- [15] Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):e23-e31.
- [16] Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(1):45-51.
- [17] Baek JH, Sun JM, Min YJ, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: a retrospective analysis in Korea[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2):148-154.
- [18] Jiang SY, Zhao J, Wang MZ, et al. Small-cell lung cancer transformation in patients with pulmonary adenocarcinoma: a case report and review of literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6):e2752.
- [19] Norkowski E, Ghigna MR, Lacroix L, et al. Small-cell carcinoma in the setting of pulmonary adenocarcinoma; new insights in the era of molecular pathology [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(10):1265-1271.
- [20] Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer[J]. *Crit Rev Oncol*, 2004, 49(2):119-133.
- [21] Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC[J]. *Eur J Cancer*, 1994, 30A(8):1058-1060.
- [22] Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(2):347-351.
- [23] Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B):777-781.
- [24] Lo PC, Dahlberg SE, Nishino M, et al. Delay of treatment change after objective progression on first-line erlotinib in epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer[J]. *Cancer*, 2015, 121(15):2570-2577.
- [25] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncologist*, 2013, 18(11):1214-1220.

收稿日期:2020-10-09 编辑:王海琴