DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210106

腺鳞癌转化在肺癌耐药中的功能和机制研究

陈玥清[1,2]，陈雨婷[1,3]，童欣媛[1]，季红斌[1,2,3]*

（1. 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心，上海生物化学与细胞生物学研究所，
细胞生物学国家重点实验室，上海 200031；
2. 中国科学院大学，北京 100049；
3. 上海科技大学生命科学与技术学院，上海 201210）

【摘要】肺癌是一种高致死率的疾病，具有高度的异质性和可塑性。基于病理学分型，肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，后者又可细分为腺癌，鳞癌和大细胞癌。临床上可观察到同一个肿瘤内部混合腺癌和鳞癌（腺鳞癌），或小细胞肺癌混合腺癌或鳞癌（混合型小细胞肺癌）。其中，腺鳞癌在临床上占非小细胞肺癌的 4%~10%。近几年越来越多的临床案例报道，肺腺癌患者经过化疗、靶向治疗或免疫治疗，肿瘤类型会从腺癌转变成鳞癌，并表现出耐药性。动物模型的研究发现，肝激酶 B1（*Lkb1*）缺失会促进小鼠肺腺癌向鳞癌转化，而腺鳞癌是转化过程的中间态。从细胞起源来看，Club 细胞和 AT2（Alveolar Epithelial Type 2）来源的肺腺癌可以转化成鳞癌。从分子机制来看，肺腺癌向鳞癌转化的过程中，胞外基质重塑以及代谢重编程会导致细胞氧化应激异常，使得活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）水平急剧上升并诱导 p63 上调，最终导致腺鳞癌转化并伴随肿瘤耐药。本综述将总结近年来肺腺鳞癌转化领域的进展并阐述其与耐药的关系，以期为深入理解临床肺癌的可塑性奠定理论基础。

【关键词】肺癌可塑性；腺鳞癌转化；靶向治疗耐药；动物模型；分子机制
中图分类号：R734.2，R730.22　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2021）01-0039-11

Functional and mechanistic studies on the transition from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma in lung cancer drug resistance

ChenYueqing[1,2], ChenYuting[1,3], TongXinyuan[1], Ji Hongbin[1,2,3]*

(1. State Key Laboratory of Cell Biology, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
3. School of Life Science and Technology, Shanghai Tech University, Shanghai 201210, China)

【**Abstract**】Lung cancer, featured with strong heterogeneity and plasticity, is the most devastating disease worldwide. Based on histological classification, lung cancer can be categorized as small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), among which the latter could be further classified into lung adenocarcinoma (ADC), squamous cell carcinoma (SCC) and large cell carcinoma (LCC). Mixed pathologies of ADC and SCC (Adenosquamous Cell Carcinoma, Ad-SCC) or mixed SCLC with ADC and/or SCC pathology (mixed SCLC) have been consistently observed in clinic. Lung Ad-SCC is about 4%~10% of NSCLC. Recent clinical studies have shown that epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant lung ADC could transition to

基金项目：国家自然科学基金（81872312）
通讯作者：季红斌（1974-），男，浙江义乌人，博士生导师，主要从事肺癌发病分子机理研究。E-mail: hbji@sibcb.ac.cn

SCC in relapsed patients failed from chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy. Studies of liver kinase B1 (Lkb1)-deficient mouse model have provided convincing evidence in supporting that lung ADC derived from club cells or AT2 cells (Alveolar Epithelial Type 2 Cells) is prone to squamous transition, and the mixed Ad-SCC is identified as the intermediate stage. Mechanistic studies demonstrate that uncontrolled accumulation of excessive oxidative stress resulted from extracellular matrix depletion and metabolic reprogramming somehow triggers the up-regulation of SCC-lineage specific transcription factor, p63, which eventually promotes the squamous transition. Such transition confers lung tumors with drug resistance in mouse models. This review will summarize current research progress of the transition from lung ADC to SCC as well as its correlation with drug resistance acquisition, which hopefully provides novel insights into lung cancer plasticity and drug resistance.

【**Keywords**】Lung cancer plasticity; Lung ADC-to-SCC transition; Targeted therapy resistance; Animal model; Molecular mechanism

肺癌是全球范围内具有较高发病率和致死率的原发性恶性肿瘤之一，患者的 5 年存活率大约为 15%[1]。根据病理学分类，肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。非小细胞肺癌约占肺癌的 85%，具有显著的遗传多样性和病理组织异质性，又可细分为腺癌（Adenocarcinoma）、鳞状细胞癌（Squamous Cell Carcinoma）、腺鳞癌（Adeno-squamous Cell Carcinoma）和大细胞癌 [2]。不同的非小细胞亚型如肺腺癌和肺鳞癌具有不同的病理形态、病灶部位、驱动基因突变和基因表达特征谱，而且对某些药物或治疗手段也有着不同的响应效果 [3, 4]。首先，大部分肺腺癌维持诸如腺泡、管腔或者乳头状的腺腔结构 [2]；而肺鳞癌大多具有独特的形态学结构诸如角蛋白、胞外桥等 [2]。其次，肺腺癌多发于远端细支气管，然而鳞癌多见于近端气管。再次，肺腺癌和鳞癌具有不同的基因表达图谱以及特定的分子标志物 [5, 6]。比方说，肺腺癌通常表达甲状腺转录因子 -1（Thyroid Transcription Factor-1，TTF1，又名 NKX2-1）[7]，肺鳞癌的分子标志物之一为 TP63（Tumor Protein p63）[8]。此外，肺腺癌和鳞癌具有不同的驱动癌基因。例如在腺癌中驱动癌基因主要为表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor，EGFR）的激活突变，间变性淋巴瘤激酶（Anaplastic Lymphoma Kinase，ALK）融合基因，或者 RET 融合基因（Ret Proto-oncogene）[9-11]。而鳞癌中大多是成纤维细胞生长因子受体（Fibroblast Growth Factor Receptor，FGFR）扩增，盘状蛋白结构域受体酪氨酸激酶 2（Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 2，DDR2）基因突变以及 TRA2B-DNAH5（Transformer 2 beta Homolog-dynein Axonemal Heavy Chain 5）融合基因 [12-14]。

1 腺鳞癌

在临床上可以观察到一个肿瘤病灶往往会混合两种或多种肺癌亚型，称为混合型肺癌，其占到全部肺癌的大约 5%[15, 16]。这些癌症通常恶性程度高，患者预后往往较差 [17]。混合型肺癌包括腺鳞癌和混合型神经内分泌肿瘤 [15]。混合型肺癌中占比最大的为腺鳞癌 [15, 16]，约占非小细胞肺癌的 4%~10%。相比腺癌和鳞癌，腺鳞癌是预后最差的 [18]。人的腺鳞癌样本显示单一的克隆起源 [19]，比如同一肿瘤内部不同病理类型的样本中都观察到相同的驱动基因突变，比如同样的 EGFR 突变或者 kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog，KRAS）突变 [20-22]。这些突变在肺腺癌中更加常见。与腺癌相似的是，腺鳞癌也多发于远端细支气管 [23, 24]。这些证据提示了腺鳞癌可能是腺癌向鳞癌转变过程的中间态。

2 腺鳞癌转化与临床耐药

近年来临床上出现越来越多的腺鳞癌转化病例 [25]。截至目前，我们共统计到 35 例病例报道了患者在治疗耐药后并发腺癌转变为鳞癌的现象，提示腺鳞癌转化与耐药具有一定相关性（见表 1）。在这些患者中，约三分之二（23/35）的患者为女性，提示性别与转变的潜在相关性。此外，约二分之一（16/35）的患者来源于非吸烟人群，提示吸烟对耐药后腺鳞癌转化影响不大。几乎所有转变的鳞癌都与腺癌具有相同的驱动基因 -EGFR 突变（19 del、L858R、T790M）或者 ALK 融合基因（见表 1）。发生鳞癌转变后，有 15 位患者的肿瘤内检测到二次突变，包括 EGFR T790M 突变和 PIK3CA 突变（见表 1）。

表1 临床病例暗示腺鳞癌转化

患者 ID	性别	年龄	吸烟史	治疗策略	第一次活检样本		第二次活检样本		参考文献
					病理状态	突变状态	病理状态	突变状态	
1	女	79	无	化疗	腺癌	EGFR 19 外显子缺失	鳞癌	EGFR 19 del	[26]
2	男	43	有	化疗	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[27]
3	女	48	无	吉非替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[28]
4	女	51	未知	吉非替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[29]
5	女	58	有	厄洛替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[30]
6	女	66	无	厄洛替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[31]
7	男	56	未知	阿法替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[32]
8	女	67	未知	阿法替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19del+ PIK3CA mutation	[33]
9	女	40	有	阿法替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[34]
10	男	40	未知	阿法替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[32]
11	男	67	未知	厄洛替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[32]
12	女	61	有	奥西替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[35]
13	女	56	无	吉非替尼 - 化疗	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[80]
14	男	61	有	厄洛替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[36]
15	男	44	无	吉非替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del+T790M	[74]
16	女	79	无	吉非替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[37]
17	男	72	有	厄洛替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[36]
18	男	41	有	吉非替尼	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌 + 小细胞癌	NA	[73]
19	女	52	有	厄洛替尼 + 贝伐单抗	腺癌	EGFR 19 del	鳞癌	EGFR 19 del	[38]
20	女	61	无	吉非替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R	[29]
21	男	62	无	吉非替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R	[39]
22	女	67	无	吉非替尼 - 奥西替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R	[40]
23	女	63	无	厄洛替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R and PIK3CA	[41]
24	女	74	有	吉非替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[37]
25	男	68	有	厄洛替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[42]
26	女	43	有	吉非替尼	腺癌	EGFR L858R	鳞癌	EGFR L858R +S768I	[43]
27	女	64	无	吉非替尼	腺癌	EGFR L858R +T790M	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[28]
28	女	54	无	奥西替尼	腺癌	EGFR H835L+ L833V + T790M	鳞癌	EGFR H835L+ L833V + T790M	[44]
29	女	60	有	ALK TKI	腺癌	ALK	鳞癌	ALK	[45]
30	女	52	无	克列佐替尼 - 阿莱替尼	腺癌	ALK	鳞癌	ALK	[46]
31	女	60	有	克列佐替尼 - 塞里替尼 - 阿莱替尼	腺癌	ALK	鳞癌	ALK	[45]
32	女	53	无	阿莱替尼 - 塞里替尼	腺癌	ALK	鳞癌	ALK	[47]
33	男	50	有	克列佐替尼	腺癌	ALK	鳞癌	ALK	[48]
34	女	63	无	厄洛替尼	腺癌	野生型	鳞癌	EGFR L858R+T790M	[49]
35	男	69	无	化疗 - 免疫治疗	腺癌	野生型	鳞癌	NA	[50]

缩写：EGFR：表皮生长因子受体；TKI：酪氨酸激酶抑制剂；ALK：间变性淋巴瘤激酶；PIK3CA：磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基α；NA：Not available，没有具体信息

此外，有 5 例 ALK 融合基因患者在分子靶向治疗耐药后伴随腺鳞癌转化现象（见表 1）。除分子靶向治疗外，化疗以及免疫治疗耐药后也有报道腺鳞癌转化的发生（见表 1）。此外，腺鳞癌转化现象不仅仅存在于具有 EGFR 突变或者 ALK 融合基因的患者身上，在没有 EGFR 突变或 ALK 融合基因的患者中也发现腺鳞癌转化的发生（见表 1）。

有意思的是，最近的研究表明第三代 TKI 药物-奥西替尼（Osimertinib）治疗后，肺腺癌向肺鳞癌转变的几率明显比一代二代 TKI 增高 [51]。为了研究奥西替尼耐药的机制，纪念斯隆凯瑟琳癌症中心的研究者们对 EGFR 突变的肺癌转移患者的肿瘤组织进行了深度测序。在符合伦理标准收集的 62 名患者病例中，腺鳞癌转化的病例共占奥西替尼一线治疗的 15%，二线、三线治疗的 14%。该类患者的测序结果呈现了显著的基因组复杂性，出现诸如获得性 PIK3CA 突变，染色体 3q 扩增以及 FGF 扩增。此外，这些患者的生存期相比于其他耐药患者更差。上述病例证实了腺鳞癌转化可能与奥西替尼耐药密切相关，至于奥西替尼与一代二代 TKI 相比为什么会导致这么高比例的腺鳞癌转化还有待后续深入的研究。

3 腺鳞癌转化的基础研究进展

3.1 腺鳞癌转化动物模型研究进展

尽管临床上有发现腺鳞癌转化的案例，其研究还有很多的局限性。由于伦理问题，临床上很难获得同一患者不同时序的样本。此外，肿瘤内部存在高度的瘤内异质性，活检取样难以获得肿瘤全貌。相对而言，基因工程小鼠模型（GEMM）可能是研究肺腺鳞癌转化的理想体系。经基因工程改造的肺癌小鼠模型，如 $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$（KRAS）、$Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$；$Trp53^{flox/flox}$（KP）和 $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$；$Lkb1^{flox/flox}$（KL）模型等，不仅能模拟人类肺癌的起始、恶性进展以及转移等阶段，还可用于临床前试验（Preclinical Trial）来评估某些药物或治疗策略的安全性和有效性 [52, 53]。用于模拟肺癌的小鼠生活在受控的遗传和环境条件下，具有很高的可重复性，很多在临床无法进行的研究可以在 GEMMs 体系中得以实现。

目前，KL 小鼠模型是研究腺鳞癌转化的常用模型。$Kras^{G12D}$ 激活同时 *Lkb1* 敲除的小鼠肺肿瘤恶性进展快，并伴随高度的肿瘤异质性。在 KL 小鼠模型中，肺腺癌会转变为肺腺鳞癌，进一步转化为肺鳞癌，我们将这一转变过程称为腺鳞癌转化（Adenocarcinoma to Squamous Cell Carcinoma Transition，AST）[54, 55]。相比于 KRAS 和 KP 小鼠模型只产生肺腺癌的表型 [52]，KL 小鼠的这种肺癌异质性可能源于 LKB1 失活引起的肿瘤可塑性变化 [54]。

3.2 肺腺癌、鳞癌及腺鳞癌的潜在细胞起源

3.2.1 肺腺癌的细胞起源

肺腺癌是周围型肺癌，其起源细胞包括 AT2，支气管肺泡干细胞（BASC）和 Club 细胞。AT2 细胞呈长方体，约占肺泡表面的 5%，大多位于肺泡拐角处 [56]。在 $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$；*Spc-CreER*；*Rosa26R-fGFP* 小鼠模型中，给予他莫昔芬处理诱导 $Kras^{G12D}$ 特异性地在 AT2 细胞中表达，可以在小鼠肺泡区域观察到肺腺癌的发生 [57]。有研究表明，EGFR/KRAS 信号传导对于 AT2 细胞的自我更新非常重要，而该信号的失调会使正常的 AT2 细胞发生转化并促进肺腺癌的发生 [58]。WNT/β-catenin 信号通路的激活也同样可以恶性转化 AXIN2+AT2 细胞导致腺癌的发生 [59]。

BASC 也被认为是潜在的腺癌起源细胞 [60]。BASC 位于支气管肺泡边界处，同时表达 Club 细胞标记物 CC10 和 AT2 细胞标记物 SPC[60]。$Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$ 小鼠经 Adeno-Cre 病毒鼻腔注射后，肺组织连续切片中发现支气管 / 肺泡边界处存在乳头状结构，该结构中细胞同时表达 CC10 和 SPC，并且随着时间推移双阳性细胞数量增多，提示 BASC 可能是肺腺癌的起源细胞 [60, 61]。Polycomb 家族成员 BMI1 在 BASC 的增殖和自我更新中起到关键作用，而 BMI1 的缺失会限制 BASC 的扩增潜能从而抑制腺癌的发展 [62]。最近研究利用 $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$，$Trp53^{flox/flox}$，$Prkc\iota^{flox/flox}$ 小鼠模型，发现了 PKCι 在 BASC 转化并形成腺癌中发挥着重要作用，PKCι 通过激活转录因子 ELF3 和 NOTCH 信号通路，导致肺腺癌的发生 [59]。

利用 $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$；*CC10-CreER*；*Rosa26R-fGFP* 小鼠，给予他莫昔芬诱导 $Kras^{G12D}$ 在 CC10 阳性的细胞中表达，结果显示 Club 细胞可能是肺增生病变的起源细胞 [57]。这些研究表明 AT2，BASC 和 Club 细胞很可能是腺癌的起源细胞（见图 1）。

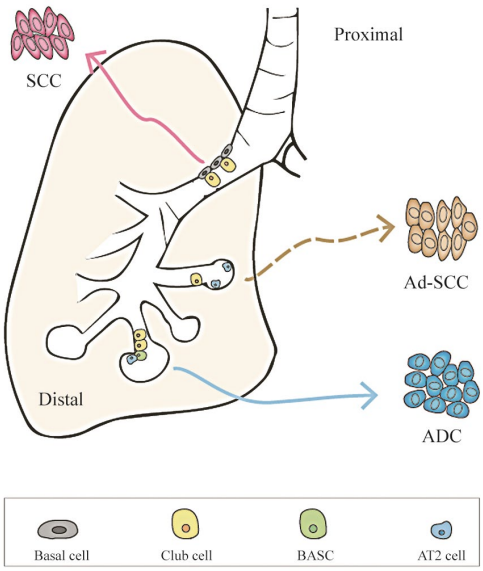
3.2.2 肺鳞癌的细胞起源

肺鳞癌是中央型肿瘤，也被称为梭形细胞癌，其形状与基底（Basal）细胞相似。肺鳞癌通常表达基底细胞的标记物包括 KRT5、KRT14 和 P63，因此认为基底细胞是肺鳞癌的主要起源。基底细胞

是气管和支气管上皮的主要干细胞，约占肺假复层黏膜纤毛上皮的 30%[63]。转录因子 SOX2 对基底细胞增殖和分化具有重要作用，在人肺鳞癌样本中也有很高的扩增 [64]。此外，SOX2 的异位表达协同 FOXE1 或 FGFR2 可转化基底细胞并引发肺鳞状细胞癌 [64]。有科学团队构建了 *Ikka*$^{K44A/K44A}$、*Ikka*$^{KA/KA}$ 模型，该模型通过将 IKKα 激酶第 44 位氨基酸上的赖氨酸（ATP 结合位点）替换为丙氨酸从而破坏其活性 [65]。表型研究发现 IKKα 激酶活性破坏会导致肺和皮肤产生鳞癌，而在小鼠 KRT5 阳性细胞中重新表达野生型 IKKα 阻止了肺和皮肤中鳞癌的发展 [65]。除了基底细胞，Club 细胞也被认为是肺鳞癌的起源细胞之一（见图 1）。有研究发现，在 Club 细胞和 AT2 细胞中过表达 SOX2 并同时敲除 PTEN 和 CDKN2AB 能够生成鳞癌，然而鳞癌发生在 AT2 细胞中比较少见 [66]。同样地，另一项研究也表明，在 Club 细胞中诱导表达 *Kras*^{G12D} 和敲除肿瘤抑制因子 *Fbxw7*，小鼠肺部出现鳞癌，但在 AT2 细胞中诱导这些基因则只能导致腺癌的发生 [67]。

3.2.3 肺腺鳞癌的细胞起源

近年来，有研究观察到腺鳞状病变在早期主要集中在肺部外周，提示这些肿瘤可能起源于肺远端上皮细胞（见图 1）[54, 68-71]。利用 Ad5-CC10-Cre 感染 KL 小鼠肺部会导致肺原位腺癌（Pre-invasive Adenocarcinoma in Situ），浸润性腺癌（Invasive Adenocarcinoma Cancer），乳头状腺癌（Papillary Adenocarcinoma），MAC（Pure Mucinous Adenocarcinoma）等腺癌以及腺鳞癌的发生，而利用 Ad5-SPC-Cre 感染 KL 小鼠，肿瘤不仅仅表现出更长的潜伏期，而且只会导致典型的腺癌发生。相比于 AT2 细胞，Club 细胞中 LKB1 的缺失更有可能生成腺鳞癌 [68]。可是，在 *Kras*$^{LSL-G12D/+}$；*SPC-CreER*；*Lkb1*$^{flox/flox}$；*Rosa26R-LacZ* 小鼠中给予他莫昔芬处理后，会特异性地在 AT2 细胞中激活 *Kras*^{G12D} 并敲除 *Lkb1*，而这会导致肺腺鳞癌及鳞癌的发生，随着时间推移肺腺癌的数量会下降而鳞癌数量则相应增加 [54]。此外，在 *Kras*^{G12D} 激活，Nkx2-1 缺失的小鼠中，破坏 FOXA1 或 FOXA2 表达，可以观察到肿瘤组织学形态的改变，提示腺癌向鳞癌发生转变 [70]。研究人员发现在肿瘤起始阶段需要 FOXA1 或 FOXA2 的表达，但是肿瘤发展后期两者的缺失会促进腺癌向鳞癌转变。利用 *Ad5-SPC-Cre* 对 *Kras*$^{LSL-G12D/+}$；*Rosa*$^{LSL-tdTomato}$；*Nkx2-1*$^{F/F}$；*Foxa1*$^{F/F}$；*Foxa2*$^{F/F}$ 小鼠滴鼻一周后进行他莫昔芬处理，研究结果提示在 AT2 细胞中激活 KRAS 会驱动腺癌形成，而 FOXA1/2 的随后丢失能够促进肿瘤细胞分化成鳞状细胞癌，说明 AT2 起源的腺癌在腺癌谱系相关转录因子缺失后也同样具有一定的潜能向鳞癌转变 [70]。



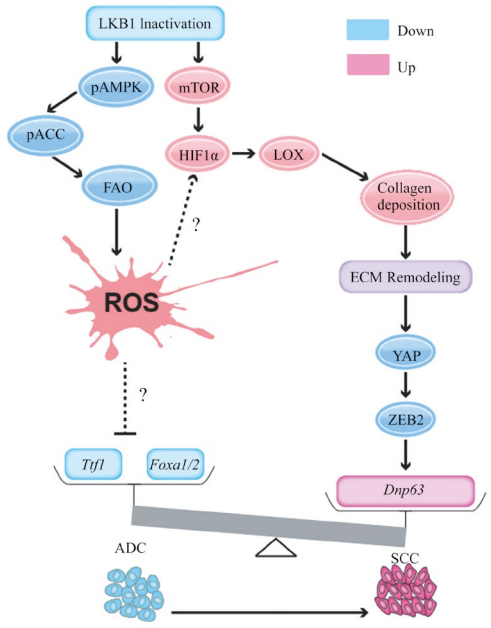
肺鳞癌是中央型肺癌，主要起源于Basal和Club细胞；肺腺癌主要起源于AT2，BASC和Club细胞；推测肺腺鳞癌起源于肺远端上皮细胞，主要包括Club细胞和AT2细胞。BASC：支气管肺泡干细胞；ADC：肺腺癌；SCC：肺鳞癌；Ad-SCC：肺腺鳞癌

图1 肺腺癌、鳞癌和腺磷癌的细胞起源

3.3 腺鳞癌转化的分子机制

LKB1 失活赋予了肺腺癌可塑性，促进了腺癌向鳞癌的转化 [54]。首先，LKB1 失活会导致下游 AMPK-ACC 信号轴失活无法发挥功能，从而使得脂肪酸氧化途径（Fatty Acid Oxidation，FAO）通路不能被激活，故而不能有效清除 ROS；另一方面，肿瘤的恶性进展会伴随戊糖磷酸途径（Pentose Phosphate Pathway，PPP）的失调，导致 ROS 的过度生成。这两条通路的异常导致 ROS 的进一步累积最终促成了氧化还原态的失衡（Redox Imbalance）[55]。而 ROS 的积累通过某种机制下调了腺癌相关转录因子，如 *Nkx2-1* 和 *Foxa2*，进一步下调腺癌相关基因表达。此外，LKB1 失活导致 mTOR-HIF1α 信号通路持续激活并上调其下游赖氨酸氧化酶（Lysyl Oxidase，LOX）。LOX 水平上调引起过多的胶原沉积，并引起细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM）重塑。ECM 重塑促

进腺癌细胞中 Yes 相关蛋白（YAP）出核，从而抑制 YAP/TEAD 转录因子复合物的激活，进一步下调下游靶向基因 ZEB2 的表达水平。已知 ZEB2 是 TP63 转录的抑制因子，故 ZEB2 下调引起 TP63 转录水平升高，从而可以驱动下游鳞癌相关基因表达谱从而促进腺癌向鳞癌转化 [72]。基于上述发现，我们推测腺鳞癌转化可能是 LKB1 失活的肺腺癌在恶性进展过程中适应代谢应激（Metabolic Adaptation）而发生的重要事件（见图 2）。靶向肿瘤代谢的临床前药物包括 Piperlonguine 和 Phenformin 虽然能够有效地抑制 KL 肺腺癌的恶性进展，却会促使一部分 KL 肺腺癌转化为肺鳞癌，而后者对该 Piperlonguine 或 Phenformin 并不敏感，因此肿瘤呈现出耐药性。小鼠模型中也证明了腺鳞癌转化与耐药的相关性。



肺腺癌向鳞癌转化的过程中，胞外基质重塑以及代谢重编程会导致细胞氧化应激异常，而活性氧（ROS）水平的急剧升高将进一步诱导P63上调，最终导致腺癌细胞向鳞癌细胞的转变，并伴随肿瘤耐药的发生

图2　KL模型中腺鳞癌转化的分子机制

此外，有研究团队构建了在 LKB1 缺失的基础上敲除 NKX2-1 同时过表达 SOX2 的小鼠模型，使用 Ad5-CMV-Cre 病毒感染小鼠后，由于肺腺癌细胞 SOX2 的过表达及 NKX2-1 的缺失，招募大量肿瘤相关中性粒细胞（Tumor Associated Neutrophil，TAN），从而促进了腺癌细胞向鳞癌细胞的转化 [66]。利用清除中性粒细胞的抗体 Anti-LY6G 处理该小鼠模型，可抑制鳞癌的产生，证实中性粒细胞可能在腺鳞癌转化过程中发挥重要作用。该结果提示除了肿瘤细胞内部的重要分子及通路变化，肿瘤细胞微环境对腺鳞癌转化也有潜在的影响。

4　展望

临床上可以观察到一定比例的肿瘤在恶性进展中自发或在药物干预下发生组织病理学转变。比如，TKI 耐药的患者中 EGFR 突变的肺腺癌会转变为鳞癌或小细胞肺癌 [73]。还有案例报道 EGFR 突变的肺腺癌先转变为鳞癌，后又转变为肉瘤样癌 [74]。还有文章报道 EGFR 突变并接受 TKI 治疗的肺腺癌和 ROS1 重排接受化疗治疗的患者的肺腺癌，可以通过转变为肉瘤样癌发生耐药 [75]。也有案例报道肺腺癌转变为大细胞神经内分泌肿瘤 [76]，而腺鳞癌转变为小细胞肺癌 [77, 78]。除了肺部的原发灶外，转移至其它器官的肿瘤也会发生病理形态的转变。比如，转移到脑部的肺鳞癌会转变为腺癌，而腺癌转变为鳞癌，腺癌转变为小细胞癌也都有发现 [79]。还有患者在初始检测中发现是肺腺癌，经过治疗后发现向腺鳞癌转化的现象，而后面的检测中又发现纵隔淋巴结的转移是鳞癌 [80]。综上所述，病理学转变类型的多样性使得癌症进程不可控，大大增加了肿瘤耐药的可能，从而为临床治疗造成了很大的困难。

腺鳞癌转化作为组织病理学转变的主要类型之一，其与耐药的相关性提示组织病理学对于调整治疗策略的重要性。在 EGFR 突变的肺腺癌中，TKI 的治疗患者无进展生存的中位数大约为 10-13 个月 [81]，相比较而言肺鳞癌的无进展生存的中位数近 2.4 个月左右 [81]；而由腺癌转变产生的小细胞肺癌对于 TKI 疗法几乎不响应 [82]。这些都提示临床的治疗策略需要根据病理学类型的转变进行调整。

对起源细胞和特定基因突变的研究有助于我们深入理解肺癌的发生发展机制。特定的细胞谱系可能发展成相应的肺癌亚型，而不同亚型之间也可能起源于同一细胞谱系。同一细胞谱系中不同的基因组合可能导致不同的病理亚型。临床研究表明，随着 EGFR-TKIs 耐药性的发展，肺腺癌可以转变为鳞癌。这种表型转变反映了强大的肿瘤可塑性，并可以部分解释肿瘤的获得性耐药。只有更好地理解其中所涉及的分子机制，才能改善治疗策略，并最终使肺癌患者受益。

除肺癌外，其它肿瘤中也会发现病理学转变

与耐药的相关性。比如，人的结直肠癌[83]、前列腺癌[84-94]和胰腺癌[95]同样存在病理类型混合的肿瘤。腺鳞癌转化或者类似的病理学转变在胰腺癌[96]，甲状腺癌[97-99]和胃癌[100]中都有报道。在前列腺癌中，腺癌向神经内分泌化肿瘤的转变也有报道。部分前列腺癌患者在雄激素受体（Androgen Receptor，AR）疗法后对阉割耐药并产生神经内分泌小细胞癌症（CRPC-NE）[101-103]。良性肿瘤的恶性进展过程中有一定的几率会伴随耐药现象产生[104]。但有趣的是，恶性肿瘤有时在化疗后会转变成另一类良性肿瘤，比如成神经细胞瘤向星形胶质细胞瘤的转变[105]，以及恶性的生殖细胞肿瘤向畸胎瘤的转变[106-108]。这些转变的肿瘤仍然保持增殖的特性并且表现出一定程度的化疗耐药。

综上所述，这些发现提示了病理学的转变远比我们想象的更加复杂。深入理解肿瘤的病理学转变及其与耐药的关系将为未来有效的临床治疗奠定坚实的理论基础。

参 考 文 献

[1] EDWARDS B K, NOONE A M, MARIOTTO A B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer [J]. Cancer, 2014, 120(9): 1290-1314.

[2] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2015, 10(9): 1243-1260.

[3] MEACHAM C E, MORRISON S J.Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity[J]. Nature, 2013, 501(7467):328-374.

[4] MA A T, CHAN W K, MA E S, et al. Small cell lung cancer with an epidermal growth factor receptor mutation in primary gefitinib-resistant adenocarcinoma of the lung[J]. Acta Oncol , 2012, 51(4): 557-559.

[5] FUJII T, DRACHEVA T, PLAYER A, et al. A preliminary transcriptome map of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Research, 2002, 62(12): 3340.

[6] REKHTMAN N, ANG D C, SIMA C S, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens[J]. Modern Pathology, 2011, 24: 1348.

[7] WU M, WANG B, GIL J, et al. p63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2003, 119(5): 696-702.

[8] WANG B Y, GIL J, KAUFMAN D, et al. p63 in pulmonary epithelium, pulmonary squamous neoplasms, and other pulmonary tumors[J]. Human Pathology, 2002, 33(9): 921-926.

[9] SUGIO K, URAMOTO H, ONO K, et al. Mutations within the tyrosine kinase domain of EGFR gene specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking[J]. British Journal of Cancer , 2006, 94: 896.

[10] LI F, FENG Y, FANG R, et al. Identification of RET gene fusion by exon array analyses in “pan-negative” lung cancer from never smokers[J]. Cell Research , 2012, 22: 928.

[11] NATASHA R, PAUL K P, MARIA E A, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(4): 1167-1176.

[12] WYNES M W, HINZ T K, GAO D, et al. FGFR1 mRNA and protein expression, not gene copy number, predict FGFR TKI sensitivity across all lung cancer histologies[J]. Clin Cancer Res , 2014, 20(12): 3299-3309.

[13] LI F, FANG Z, ZHANG J, et al. Identification of TRA2B-DNAH5 fusion as a novel oncogenic driver in human lung squamous cell carcinoma[J]. Cell Research, 2016. 26: 1149.

[14] RICORDEL C, LESPAGNOL A, LLAMAS-GUTIERREZ F, et al. Mutational landscape of DDR2 gene in lung squamous cell carcinoma using next-generation sequencing[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(2): 163-169.e164.

[15] RUFFINI E, RENA O, OLIARO A, et al. Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 22(5): 701-707.

[16] DENG P, HU C, ZHOU L, et al. Clinical characteristics

and prognostic significance of 92 cases of patients with primary mixed-histology lung cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(5): 863-868.

[17] FILOSSO P L, RUFFINI E, ASIOLI S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis[J]. Lung Cancer, 2011, 74(1): 25-29.

[18] NAKAGAWA K, YASUMITU T, FUKUHARA K, et al. Poor prognosis after lung resection for patients with adenosquamous carcinoma of the lung[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(6): 1740-1744.

[19] NIHO S, YOKOSE T, KODAMA T, et al. Clonal analysis of adenosquamous carcinoma of the lung[J]. Japanese Journal of Cancer Research, 1999, 90(11): 1244-1247.

[20] KANG S M, KANG H J, SHIN J H, et al. Identical epidermal growth factor receptor mutations in adenocarcinomatous and squamous cell carcinomatous components of adenosquamous carcinoma of the lung[J]. Cancer, 2007, 109(3): 581-587.

[21] JIA X L, CHEN G. EGFR and KRAS mutations in Chinese patients with adenosquamous carcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2011, 74(3): 396-400.

[22] TOCHIGI N, DACIC S, NIKIFOROVA M, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: a microdissection study of KRAS and EGFR mutational and amplification status in a western patient population[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2011, 135(5): 783-789.

[23] LEE Y, CHUNG J H, KIM S E, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: CT, FDG PET, and clinico-pathologic findings[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(2): 107-112.

[24] MOON Y, LEE K Y, SUNG S W, et al. Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(1): 169-177.

[25] CHEN Y, TANG W Y, TONG X, et al. Pathological transition as the arising mechanism for drug resistance in lung cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 53.

[26] LE T, SAILORS J, OLIVER D H, et al. Histologic transformation of EGFR mutant lung adenocarcinoma without exposure to EGFR inhibition[J]. Lung Cancer, 2017, 105: 14-16.

[27] BURKART J, SHILO K, ZHAO W, et al. Metastatic squamous cell carcinoma component from an adenosquamous carcinoma of the lung with identical epidermal growth factor receptor mutations[J]. Case Reports in Pulmonology, 2015, 2015: 4.

[28] HARATANI K, HAYASHI H, WATANABE S, et al. Two cases of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma that transformed into squamous cell carcinoma: successful treatment of one case with rociletinib[J]. Annals of Oncology, 2016, 27(1): 200-202.

[29] HSIEH M S, JHUANG J Y, HUA S F, et al. Histologic evolution from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma after gefitinib treatment[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(1): 316-319.

[30] SCHER K S, SALDIVAR J S, FISHBEIN M, et al. EGFR-mutated lung cancer with T790M-acquired resistance in the brain and histologic transformation in the lung[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013, 11(9): 1040-1044.

[31] LEVIN P A, MAYER M, HOSKIN S, et al. Histologic transformation from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma as a mechanism of resistance to EGFR inhibition[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2015, 10(9): e86-e88.

[32] PARK S, SHIM J H, LEE B, et al. Paired genomic analysis of squamous cell carcinoma transformed from EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, 134: 7-15.

[33] CLERY E, PISAPIA P, FELICIANO S, et al. There is still a role for cytology in the ‘liquid biopsy’ era. A lesson from a TKI-treated patient showing adenocarcinoma to squamous cell carcinoma transition during disease progression[J]. Journal of Clinical Pathology, 2017, 70(9): 798.

[34] PARK H K, SEO Y, CHOI Y L, et al. Metastatic squamous cell carcinoma from lung adenocarcinoma after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. J Pathol Transl Med, 2017, 51(4): 441-443.

[35] GROSSE A, GROSSE C. Squamous cell carcinoma transformation of lung adenocarcinoma after tyrosine kinase inhibitor therapy: cytological approach[J]. Cytopathology, 2020, 31(3): 232-235.

[36] URUGA H, FUJII T, NAKAMURA N, et al. Squamous cell transformation as a mechanism of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated lung

adenocarcinoma: a report of two cases[J]. Respirol Case Rep, 2020, 8(2): e00521.

[37] JUKNA A, MONTANARI G, MENGOLI M C, et al. Squamous cell carcinoma “transformation” concurrent with secondary T790M mutation in resistant EGFR-mutated adenocarcinomas[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(4): e49-e51.

[38] SATO M, MATSUI A, SHIMOYAMA Y, et al. An EGFR-mutated lung adenocarcinoma undergoing squamous cell carcinoma transformation exhibited a durable response to afatinib[J]. Intern Med, 2018, 57(23): 3429-3432.

[39] SHINOHARA S, ICHIKI Y, FUKUICHI Y, et al. Squamous cell carcinoma transformation from adenocarcinoma as an acquired resistance after the EGFR TKI therapy in (EGFR-mutated) non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(7): e526-e531.

[40] ROCA E, POZZARI M, VERMI W, et al. Outcome of EGFR-mutated adenocarcinoma NSCLC patients with changed phenotype to squamous cell carcinoma after tyrosine kinase inhibitors: a pooled analysis with an additional case[J]. Lung Cancer, 2019, 127: 12-18.

[41] KUIPER J L, RONDEN M I, BECKER A, et al. Transformation to a squamous cell carcinoma phenotype of an EGFR-mutated NSCLC patient after treatment with an EGFR-tyrosine kinase inhibitor[J]. Journal of Clinical Pathology, 2015, 68(4): 320-321.

[42] IZUMI H, YAMASAKI A, UEDA Y, et al. Squamous cell carcinoma transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report and literature review[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(1): e63-e66.

[43] LONGO L, MENGOLI M C, BERTOLINI F, et al. Synchronous occurrence of squamous-cell carcinoma "transformation" and EGFR exon 20 S768I mutation as a novel mechanism of resistance in EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2017, 103: 24-26.

[44] CHIANG C L, YEH Y C, CHOU T Y, et al. Squamous cell carcinoma transformation after acquired resistance to osimertinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring uncommon EGFR mutation[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(9): 1439-1441.

[45] JAY G, JEFFREY P G, WEIJIE M, et al. Squamous cell transformation of primary lung adenocarcinoma in a patient with EML4-ALK fusion variant 5 refractory to ALK inhibitors[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019, 17(4): 297-301.

[46] PARK S, HAN J, SUN J M.Histologic transformation of ALK-rearranged adenocarcinoma to squamous cell carcinoma after treatment with ALK inhibitor[J]. Lung Cancer, 2019, 127: 66-68.

[47] KAIHO T, NAKAJIMA T, IWASAWA S, et al. ALK rearrangement adenocarcinoma with histological transformation to squamous cell carcinoma resistant to alectinib and ceritinib[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1557-1560.

[48] WANG F, QIN J, XIE F, et al. Transformation of EML4-ALK fusion-positive adenocarcinoma into squamous cell carcinoma in association with acquired resistance to crizotinib[J]. Lung Cancer, 2020, 140: 118-120.

[49] BUGANO D D G, KALHOR N, ZHANG J, et al. Squamous-cell transformation in a patient with lung adenocarcinoma receiving erlotinib: co-occurrence with T790M mutation[J]. Cancer Treatment Communications, 2015, 4(Supplement C): 34-36.

[50] HSU C L, CHEN K Y, KUO S W, et al. Histologic transformation in a patient with lung cancer treated with chemotherapy and pembrolizumab[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2017, 12(6): e75-e76.

[51] SCHOENFELD A J, CHAN J M, KUBOTA D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutant lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(11): 2654-2663.

[52] JI H, RAMSEY M R, HAYES D N, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis[J]. Nature, 2007, 448: 807.

[53] FARAGO A F, SNYDER E L, JACKS T. SnapShot: lung cancer models[J]. Cell, 2012, 149(1): 246.

[54] HAN X, LI F, FANG Z, et al. Transdifferentiation of lung adenocarcinoma in mice with Lkb1 deficiency to squamous cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3261.

[55] LI F M, HAN X K, LI F, et al. LKB1 inactivation elicits a redox imbalance to modulate non-small cell lung cancer plasticity and therapeutic response[J]. Cancer Cell, 2015, 27(5): 698-711.

[56] WEIBEL E R. On the tricks alveolar epithelial cells play to make a good lung[J]. Am J Respir Crit Care Med,

2015, 191(5): 504-513.

[57] XU X, ROCK J R, LU Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(13): 4910-4915.

[58] DESAI T J, BROWNFIELD D G, KRASNOW M A. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer[J]. Nature, 2014, 507(7491): 190-194.

[59] YIN N, LIU Y, KHOOR A, et al. Protein kinase ciota and wnt/beta-catenin signaling: alternative pathways to Kras/Trp53-driven lung adenocarcinoma[J]. Cancer Cell, 2019, 36(2): 156-167 e157.

[60] KIM C F, JACKSON E L, WOOLFENDEN A E, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell, 2005, 121(6): 823-835.

[61] JACKSON E L, WILLIS N, MERCER K, et al. Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K-ras[J]. Genes Dev, 2001, 15(24): 3243-3248.

[62] DOVEY J S, ZACHAREK S J, KIM C F, et al. Bmi1 is critical for lung tumorigenesis and bronchioalveolar stem cell expansion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(33): 11857-11862.

[63] ROCK J R, ONAITIS M W, RAWLINS E L, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(31): 12771-12775.

[64] BASS A J, WATANABE H, MERMEL C H, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas[J]. Nat Genet, 2009, 41(11): 1238-1242.

[65] XIAO Z, JIANG Q, WILLETTE-BROWN J, et al. The pivotal role of IKKalpha in the development of spontaneous lung squamous cell carcinomas[J]. Cancer Cell, 2013, 23(4): 527-540.

[66] FERONE G, SONG J Y, SUTHERLAND K D, et al. SOX2 is the determining oncogenic switch in promoting lung squamous cell carcinoma from different cells of origin[J]. Cancer Cell, 2016, 30(4): 519-532.

[67] RUIZ E J, DIEFENBACHER M E, NELSON J K, et al. LUBAC determines chemotherapy resistance in squamous cell lung cancer[J]. J Exp Med, 2019, 216(2): 450-465.

[68] NAGARAJ A S, LAHTELA J, HEMMES A, et al. Cell of origin links histotype spectrum to immune microenvironment diversity in non-small-cell lung cancer driven by mutant kras and loss of Lkb1[J]. Cell Rep, 2017, 18(3): 673-684.

[69] ZHANG H, FILLMORE BRAINSON C, KOYAMA S, et al. Lkb1 inactivation drives lung cancer lineage switching governed by Polycomb Repressive Complex 2[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14922.

[70] CAMOLOTTO S A, PATTABIRAMAN S, MOSBRUGER T L, et al. FoxA1 and FoxA2 drive gastric differentiation and suppress squamous identity in NKX2-1-negative lung cancer[J]. Elife, 2018, 7.

[71] MOLLAOGLU G, JONES A, WAIT S J, et al. The lineage-defining transcription factors SOX2 and NKX2-1 determine lung cancer cell fate and shape the tumor immune microenvironment[J]. Immunity, 2018, 49(4): 764-779 e769.

[72] GAO Y, ZHANG W, HAN X, et al. YAP inhibits squamous transdifferentiation of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through ZEB2-dependent DNp63 repression[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4629.

[73] YAO Y, ZHU Z, WU Y, et al. Histologic transformation from adenocarcinoma to both small cell lung cancer and squamous cell carcinoma after treatment with gefitinib: A case report[J]. Medicine, 2018, 97(18): e0650.

[74] LEE P H, CHANG G C. Transformations first into squamous-cell carcinoma and later into sarcomatoid carcinoma after acquired resistance to osimertinib in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: case report[J]. Clin Lung Cancer, 2020.

[75] HSIEH M S, LIN M W, LEE Y H. Lung adenocarcinoma with sarcomatoid transformation after tyrosine kinase inhibitor treatment and chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2019, 137: 76-84.

[76] O'LEARY C G, CORRIGAN L, MARTIN P, et al. Epidermal growth factor receptor mutated oligometastatic adeno-squamous lung cancer transformation to small cell lung cancer[J]. Oxford Medical Case Reports, 2018, 2018(10): omy078.

[77] KOGO M, SHIMIZU R, UEHARA K, et al. Transformation to large cell neuroendocrine carcinoma as acquired resistance mechanism of EGFR

tyrosine kinase inhibitor[J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 364-368.

[78] MORIYA R, HOKARI S, SHIBATA S, et al. Histological transformation to large cell neuroendocrine carcinoma from lung adenocarcinoma harboring an EGFR mutation: an autopsy case report[J]. Intern Med, 2017, 56(15): 2013-2017.

[79] JIANG M, ZHU X, HAN X, et al. Histologic transformation of non-small-cell lung cancer in brain metastases[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(4): 375-384.

[80] HARUKI T, NAKANISHI A, MATSUI S, et al. Transformation from adenocarcinoma to squamous cell carcinoma associated with long-term administration of EGFR-TKIs[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(6): 82.

[81] WANG Z, SHEN Z, LI Z, et al. Activation of the BMP-BMPR pathway conferred resistance to EGFR-TKIs in lung squamous cell carcinoma patients with EGFR mutations[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(32): 9990-9995.

[82] OSER M G, NIEDERST M J, SEQUIST L V, 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): 165-172.

[83] KANG D B, OH J T, JO H J, et al. Primary adenosquamous carcinoma of the colon[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 80 (Suppl 1): S31-35.

[84] ACCETTA P A, GARDNER W A . Adenosquamous carcinoma of prostate[J]. Urology, 1983, 22(1): 73-75.

[85] MOYANA T N. Adenosquamous carcinoma of the prostate[J]. Am J Surg Pathol, 1987, 11(5): 403-407.

[86] DEVANEY D M, DORMAN A, LEADER M. Adenosquamous carcinoma of the prostate: a case report[J]. Hum Pathol, 1991, 22(10): 1046-1050.

[87] ISHIGOOKA M, YAGUCHI H, TOMARU M, et al. Mixed prostatic carcinoma containing malignant squamous element. Reports of two cases[J]. Scand J Urol Nephrol, 1994, 28(4): 425-427.

[88] GATTUSO P, CARSON H J, CANDEL A, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate[J]. Hum Pathol, 1995, 26(1): 123-126.

[89] ORHAN D, SAK S D, YAMAN O, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate[J]. Br J Urol, 1996, 78(4): 646-647.

[90] BASSLER T J, OROZCO R, BASSLER I C, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate: case report with DNA analysis, immunohistochemistry, and literature review[J]. Urology, 1999, 53(4): 832-834.

[91] EGILMEZ T, BAL N, GUVEL S, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate[J]. Int J Urol, 2005, 12(3): 319-321.

[92] BAYDAR D E, KOSEMEHMETOGLU K, AKDOGAN B, et al. Prostatic adenosquamous carcinoma metastasizing to testis[J]. Scientific World Journal, 2006, 6: 2491-2494.

[93] HUMPHREY P A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance[J]. Histopathology, 2012, 60(1): 59-74.

[94] MISHRA S, GOEL H, AWASTHI N, et al. Primary adenosquamous carcinoma of the prostate: a rare aggressive tumor[J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12(1): e29-31.

[95] REGI P, BUTTURINI G, MALLEO G, et al. Clinicopathological features of adenosquamous pancreatic cancer[J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(2): 217-222.

[96] SOMERVILLE T D D, XU Y, MIYABAYASHI K, et al. TP63-mediated enhancer reprogramming drives the squamous subtype of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cell Rep, 2018, 25(7): 1741-1755.

[97] HARADA T, SHIMAOKA K, YAKUMARU K, et al. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland -- transition from adenocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 1982, 19(1): 36-43.

[98] RAUSCH T, BENHATTAR J, SUTTER M, et al. Thyroid carcinoma with papillary and squamous features: report of a case with histogenetic considerations[J]. Pathology - Research and Practice, 2010, 206(4): 263-269.

[99] GOMI K, KITAGAWA N, USUI Y, et al. Papillary carcinoma with extensive squamous metaplasia arising from thyroglossal duct cyst in an 11-year-old girl: significance of differentiation from squamous cell carcinoma: a case report[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2011, 46(4): e1-e4.

[100] AHN S, BAE G E, KIM K M. Exuberant squamous metaplasia of the gastric mucosa in a patient with gastric adenocarcinoma[J]. Diagnostic Pathology, 2015, 10: 46-46.

（下转第 74 页）