

肺腺鳞癌治疗现状与展望

肖金原¹, 袁小亮^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

肺腺鳞癌(adenosquamous carcinoma of the lung, ASC)是一种罕见但又独特的非小细胞肺癌(NSCLC)特殊类型, 具有恶性程度高、侵袭性强、预后差、治疗难度大等特点。随着对ASC发病机制的深入研究, 不断有新的治疗策略被开发出来。目前对于ASC患者以铂为基础的双药化疗及针对EGFR、ALK等驱动基因突变的靶向治疗均取得了显著的疗效, 此外, 免疫治疗也为ASC患者带来了新的治疗选择。虽然现有的多种治疗手段为ASC提供了多样化的干预路径, 患者的预后状况却依然不尽人意。因此, 本综述将简要概述ASC患者的当前治疗现状, 并结合最新临床研究进展, 旨在为未来的治疗策略提供新的启示和方向。

关键词

肺腺鳞癌, 化学治疗, 放射治疗, 靶向治疗, 免疫治疗

The Current Treatment Status and Outlook for Adenosquamous Carcinoma of the Lung

Jinyuan Xiao¹, Xiaoliang Yuan^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Adenosquamous Carcinoma of the Lung (ASC), a unique and uncommon variant of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), is noted for its high degree of malignancy, aggressive invasiveness, unfavorable prognosis and the complexity of its treatment. With in-depth research into the pathogenesis of

*通讯作者。

文章引用: 肖金原, 袁小亮. 肺腺鳞癌治疗现状与展望[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 923-931.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41130

ASC, novel therapeutic strategies are continuously being developed. Currently, platinum-based doublet chemotherapy and targeted therapy directed at driver gene mutations such as EGFR and ALK have achieved significant therapeutic effects in patients with ASC. Additionally, immunotherapy has also brought new treatment options for patients with ASC. Despite the availability of various therapeutic approaches that provide diverse intervention pathways for ASC, the prognosis of patients remains unsatisfactory. Therefore, this review will briefly outline the current treatment status of ASC. By incorporating the latest clinical research advancements, this review aims to provide new insights and directions for future therapeutic strategies.

Keywords

Lung Adenosquamous Carcinoma, Chemotherapy, Radiotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌作为目前全球范围内发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤, 对人类健康构成了巨大威胁。据最新统计, 2022 年全球恶性肿瘤新增约 2000 万人, 较 2020 年增长了近 70 万人。其中, 肺癌的发病率高达 12.4%。新增死亡约 974 万人, 肺癌的死亡率达 18.7% [1]。肺腺鳞癌(adenosquamous carcinoma of the lung, ASC)是肺癌中较罕见的病理类型之一, 约占肺癌总病例的 1%~4% [2]。包含肺腺癌(adenocarcinoma of the lung, ADC)和肺鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the lung, SCC)的成分, 每种类型的比例至少为 10% [3]。相对于 ADC 和 SCC 来说, ASC 具有侵袭性强、恶性程度高、预后差等特点, 传统的化疗或放疗的治疗效果往往不尽人意, 亟需开发新的治疗策略。

尽管基因组学、分子生物学及免疫学等领域的快速发展为肺癌治疗带来了显著进步, 但肺癌患者的预后仍面临严峻挑战。个体化治疗作为肿瘤治疗的新兴方向, 为 ASC 患者提供了新的治疗希望。它基于患者的肿瘤分子特征和基因组学特征, 制定个性化的治疗方案, 旨在提高治疗的有效性和安全性。近年来, 随着靶向治疗和免疫治疗的迅速发展, 针对 ASC 的个体化治疗取得了显著成果, 特别是在驱动基因靶向治疗及免疫检查点抑制剂的应用上。

本综述旨在简要概述 ASC 患者的当前治疗现状, 并结合最新临床研究进展, 为未来的治疗策略提供新的启示和方向。

2. 手术治疗

对于 ASC 患者, 尽管每个患者的治疗策略需根据其具体病情进行个性化调整, 但手术往往被视作不可或缺的治疗手段。在 ASC 早期, 尤其是 I 期、II 期患者, 手术为这些患者的首先治疗方式。手术方式包括肺叶切除术、亚肺叶切除术、全肺切除术及电视胸腔镜辅助胸外科手术[4]。通常, 肺叶切除结合淋巴结清扫被视作肺癌一般常规的手术治疗方法, 旨在全面清除病变组织, 从而降低复发的风险。而对于极早期肺癌或肺功能不足以承受更大范围切除的患者, 亚肺叶切除术可能是一个更为合适的选择, 旨在保留尽可能多的肺功能的同时, 实现有效的病灶切除[5]。但是, 对于 ASC 这一特殊的肺癌类型, 无论其处于哪个阶段, 即便是处于 I 期的 ASC 患者, 肺叶切除术相较于亚肺叶切除术更能为患者带来显著的益处。Zhu 等[6]针对 244 例 ASC 患者进行了生存分析, 结果表明: 选择肺叶切除术的 ASC 患者, 其 5 年

生存率和无病生存率分别达到了 35.0%和 29.5%。相比之下,采用亚肺叶切除术的患者,其 5 年生存率和无病生存率则分别为 16.4%和 14.8%,这一数据明显低于肺叶切除术的效果。而且亚组分析同样显示对于 I 期 ASC 患者,接受肺叶切除术的生存率和无病生存率明显优于亚肺叶切除术。另外,肺癌通常不进行全肺切除术,因此,全肺切除术是否有益于 ASC 患者,仍存在争议。此外,Kong 等[7]的回顾性研究揭示,在 1156 例手术切除的肺癌患者中,ASC 患者的淋巴结转移率高达 53%,远高于 ADC 的 18.7%和 SCC 的 21.6%,因此,无论 ASC 患者选择何种手术方式,都应建议进行淋巴结清扫。

3. 化学治疗

在 NSCLC 的治疗策略中,手术治疗对于可切除的病例一直占据着核心地位,它能够直接移除原发肿瘤组织,减少癌细胞残留,进而控制疾病发展。然而,即便手术达到完全切除,患者仍面临术后复发的风险。因此,根据肿瘤分期来决定是否进行术后辅助化疗变得至关重要。对于 IA 期患者,通常不推荐术后辅助化疗;而 IB 期患者仅在具有高危因素如肿瘤大于 4 cm、脏层胸膜受累及分化程度低时,才推荐进行术后辅助化疗。另外,对于 II~III 期患者,术后辅助化疗被视为常规治疗[8][9]。当 NSCLC 发展到 IV 期时,治疗策略变得尤为复杂。由于癌细胞已扩散至身体多个部位,手术切除已不再是主要选项,治疗目标转向控制疾病进展、延长生存期及提高患者生活质量。此时,以铂类药物为基础的化疗方案成为 IV 期 NSCLC 患者的主要治疗手段,并已确立为标准治疗策略[10]。总之,化疗在 NSCLC 治疗中,具有极高的普遍性及重要性,作为肺癌综合治疗的重要组成部分,发挥着不可替代的作用。通常,在 NSCLC 中,ADC 对培美曲塞联合铂类方案表现出较高敏感性,SCC 则更倾向于对紫杉醇、吉西他滨等化疗药物联合铂类方案产生积极效应[11]。而 ASC 作为一种特殊的肺癌类型,既包含 ADC 成分又包含 SCC 成分,其对于哪一种化疗方案敏感需要进一步的前瞻研究。目前,ASC 的化疗方案基本与其他 NSCLC 的化疗方案相似,包括基于铂类药物的联合化疗方案、非铂类为基础的化疗方案及单药化疗方案。其中,基于铂类药物的联合化疗方案通常具有较高的抗肿瘤活性,因为铂类药物能够干扰 DNA 的合成和修复,从而抑制肿瘤细胞的生长和分裂。与其他化疗药物联合使用时,可以产生协同作用,提高疗效。但相应的该类方案的毒副作用也相对较大,铂类药物的主要毒副作用包括骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、肾毒性等。如白细胞减少、贫血、恶心、呕吐、神经刺痛、肾功能损害等。非铂类为基础的化疗方案通常具有较低的毒性,所以这类方案适用于对铂类耐用或不能耐受铂类药物毒副作用的患者。而单药化疗方案通常具有更低的毒性,但相对应抗肿瘤活性可能较低。这类方案主要用于身体状况较差、不能耐受联合化疗方案的患者。通常,临床上首选基于铂类药物的联合化疗方案作为一线化疗方案,而其中主要包括铂类药物+紫杉醇、铂类药物+吉西他滨和铂类药物+培美曲塞。在吴仕文等[12]的研究中,16 例晚期 ASC 患者接受培美曲塞作为一线化疗方案后的中位无进展生存期(mPFS)仅为 4.1 个月。55 例晚期 ASC 患者采用紫杉醇、吉西他滨联合铂类作为一线治疗方案,患者的 mPFS 显著提升至 6.4 个月,显示出紫杉醇、吉西他滨方案较培美曲塞方案具有更大的生存获益潜力,但该研究受到样本量有限和组织病理样本中 ADC 与 SCC 成分比例不明的限制。因此,无法确切判断这一结果是否由 ASC 样本中 SCC 成分比例较高所致。基于这些考量,对于晚期 ASC 患者的化疗方案选择,仍需进一步的研究和验证,比如,将 ASC 患者按照 ADC 与 SCC 成分占比不同分为以 ADC 成分为主的 ASC 患者与以 SCC 成分为主的 ASC 患者,进一步分析这两类患者对于化疗方案的敏感性,同时为了减小混杂因素的影响,增加样本量也是有必要的。此外,王莉等[13]的研究发现接受吉西他滨联合铂类作为一线治疗方案,并在病情进展后选择培美曲塞作为二线治疗的 ASC 患者,其 OS 达到了 25.0 个月,这一结果显著优于那些采用其他化疗组合方案的患者,他们的 OS 仅为 12.5 个月。除了化疗方案的选择外,术后辅助化疗的周期次数也是影响 ASC 患者预后的重要因素。来自 Feng 等[14]的回顾性研究指出,以铂类为基础的术后辅助化疗显著改善了 III 期 ASC

患者的生存期,且术后辅助化疗 ≥ 4 个周期的患者中位生存时间为 33.0 个月,明显高于 1~3 个周期(17.8 个月)和未化疗(18.3 个月)的患者中位生存时间。目前的研究主要集中在不同的化疗药物选择上,而关于用药剂量的不同对患者预后的影响,尚缺乏深入的探讨和明确的认识,未来的研究需要进一步探讨用药剂量与 ASC 患者预后的关系,以完善化疗方案,提高治疗效果,为患者带来更好的生存和生活质量。

4. 放射治疗

ASC 作为一种罕见的 NSCLC 亚型,以其高度的侵袭性、预后差和治疗难度大等特点而备受关注,近年来,随着医学研究的深入,放疗作为 ASC 治疗手段之一,其疗效和应用范围逐渐得到了拓展。对于早期 NSCLC 患者,手术通常是首选治疗方式,而放疗则常用于术后辅助治疗,旨在杀灭可能残留的癌细胞,从而降低复发风险。已有研究表明,术后辅助化疗能显著改善局部 NSCLC 患者的预后[15][16]。然而,鉴于 ASC 的高侵袭性,许多患者在确诊时已出现转移,因此关于辅助放疗在肺 ASC 中的临床价值报道较少。但值得注意的是, Ni 等[17]的研究揭示了辅助放疗对于病理分期 T3、T4 的肺 ASC 患者具有显著的生存益处。对于晚期 ASC 患者,由于癌细胞已扩散至身体其他部位,手术变得相对困难,此时放疗便成为了一种重要的姑息治疗手段[18]。它不仅能够有效缓解症状,还能在一定程度上延长患者的生存期。Xing 等[19]的研究进一步证实了这一点,他们发现未接受放疗的晚期 ASC 患者往往预后较差。近年来,随着放疗技术的不断发展和创新,如立体定向放射外科治疗[20]、质子治疗[21]等技术的应用,使得放疗在 ASC 治疗中的效果得到了进一步的提升。这些新技术能够更加精准地定位肿瘤,减少对正常组织的损伤,提高治疗效果。通过个性化的治疗方案和精准的治疗技术,可以最大程度地发挥放疗在 ASC 治疗中的作用,提高患者的生存率和生活质量。未来,随着医学研究的深入和放疗技术的不断发展,相信放疗在 ASC 治疗中的应用将会更加广泛和有效。

5. 分子靶向治疗

近年来,随着基因组学和免疫组化技术的快速发展,ASC 发病机制的研究有了显著的进步[22][23]。这些技术的应用不仅揭示了 ASC 复杂的生物学特性,也为疾病的精准诊断和治疗提供了新的可能。ASC 的分子靶点主要包括 EGFR、ROS1、ALK 等。这些靶点在 ASC 的发生和发展过程中起着重要作用。EGFR 在调控细胞生长、增殖及分化中发挥着核心作用。EGFR 的激活触发了两条关键的下游信号传导途径,包括 Ras/Raf/MEK/ERK-MAPK 途径,主要参与细胞增殖信号的放大[24],以及 PI3K/Akt/mTOR 通路,涉及细胞代谢、生存及体积控制等基本生物功能的调节[25]。当 EGFR 发生突变时,会导致受体的持续活化,进而引发细胞的异常增殖和肿瘤的形成。EGFR 突变有三种类型,除了 19 号外显子缺失(Del19)和 21 号外显子点突变(21 L858R)两个常见突变类型,还有与 EGFR-TKI 耐药相关的 20 号外显子插入突变[26]。EGFR-TKIs 已确立为 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案,通过特异性阻断 EGFR 信号传导途径,有效抑制肿瘤细胞的生长和转移[27]。在 ASC 的病理进程中,EGFR 突变占据了最为主要和显著的地位,并且这种突变往往发生在 ASC 两种组织成分的主体部位[28],体现了其在疾病发展中的核心作用,为使用 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变阳性的 ASC 患者提供了有力的依据。多个病例研究已证实 EGFR-TKI 在治疗携带 EGFR 突变的 ASC 方面的有效性。例如,埃克替尼作为新辅助治疗,成功使 EGFR 突变的 ASC 患者达到病理完全缓解[29];达可替尼治疗同样类型的癌症,也实现了部分缓解的积极效果[30]。这些成果不仅为临床提供了有力的治疗选择,也进一步验证了 EGFR-TKI 在 ASC 治疗中的重要作用。此外,部分 ASC 患者对 EGFR-TKI 耐药。深入探究这些耐药性的机制,研究揭示 EGFR-TKI 耐药主要归因于 T790M 突变[28]。而对于 EGFR T790M 突变的患者,第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼能够特异地抑制这一突变位点,从而阻止肿瘤细胞的生长和扩散[31]。Huo 等开展了一项针对一名 27 岁 EGFR T790M 突

变阳性 ASC 患者的治疗随访研究, 结果显示, 应用奥希替尼进行治疗后, 该患者实现了长达 30 个月의 PFS, 且副作用轻微[32], 这一案例突显了奥希替尼在特定 ASC 患者治疗中的积极疗效与良好的耐受性, Yamaguchi 等[33]及 Kim 等[34]的研究也支持这一发现。因此, 在新诊断的 ASC 患者中常规进行 EGFR 突变检测及 T790M 等耐药突变检测具有重要意义, 这将为患者的治疗提供更精确的方案和更个性化的选择。此外在 ASC 中, 尽管 K-Ras 基因的突变较为罕见, 但作为 EGFR 下游信号传导的关键分子, K-Ras 突变具有显著的生物学效应[35]。一旦发生突变, K-Ras 蛋白会持续激活, 失去正常调控, 不断向下游传递生长信号, 导致细胞异常增殖, 从而促进肿瘤的发展。更为复杂的是, 这种突变还会使肿瘤对 EGFR-TKI 产生耐药性, 因为 K-Ras 的持续激活绕过了 EGFR 的调控, 使得原本旨在通过阻断 EGFR 信号来抑制肿瘤生长的药物失效[36]。因此, 准确鉴定 K-Ras 突变对于理解肿瘤进展机制、优化治疗策略以及克服 EGFR-TKI 耐药性至关重要。B-Raf 和 K-Ras 一样都是 Ras-Raf-MEK 信号转导通路的核心成员, 它们共同调控 MAPK/ERK 信号通路, 这对细胞响应外界刺激、增殖和分化等基本生命过程至关重要。B-Raf 基因突变导致其蛋白活性激增约 500 倍, 进而不断刺激下游信号受体, 促使 ERK 持续活化并启动下游基因表达, 最终推动细胞无限增殖并促进肿瘤形成[37]。目前对具有 BRAF 突变的晚期 NSCLC 的治疗选择是 BRAF 靶向治疗[38]。而关于 BRAF 突变在 ASC 患者中的 BRAF 靶向治疗研究尚属空白, 这可能是由于在 ASC 群体中 BRAF 突变的发生率相对较低, 且 BRAF 突变尚未被广泛视为治疗该疾病的有效靶点。PIK3CA 基因编码的 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)是 EGFR 的另一个下游信号传导途径 PI3K/AKT 信号通路的关键组成部分, 该通路参与调节细胞生长、代谢、存活和增殖等多个重要生物学过程。PI3K/AKT 信号通路的过度激活在许多癌症中被认为是关键的驱动机制之一[39], 因此 PIK3CA 基因被视为潜在的治疗靶点。携带 PIK3CA 突变的 ASC 患者可能从广谱 I 型 PI3K 抑制剂的治疗中获益[40]。

此外, ROS1 作为原癌基因, 属于酪氨酸激酶胰岛素受体的家族成员之一, 可激活与细胞分化、增殖、生长及存活相关的信号通路, 当 ROS1 基因与其他的基因发生融合时, 会造成一个新的基因, 驱动肿瘤的发生。ROS1 重排在 NSCLC 中的突变比例较低, 但仍是一个重要的治疗靶点[41]。克唑替尼已被广泛证实对 ROS1 重排阳性的 NSCLC 患者疗效显著, 但它在抗肿瘤过程中易产生耐药性, 且在颅内活性有限[42]。而新一代靶向 ROS1 的激酶抑制剂如瑞泊替尼, 在 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者中显示出持久的临床活性[43]。与常见的 NSCLC 亚型相比, 在 ASC 这一较为罕见的病理类型中, ROS1 基因重排的发生率极低, Cheng 等人的病例研究报道了一例 ROS1 重排的 ASC 患者接受克唑替尼治疗后获得部分缓解[44], 证明了 ROS1 阳性的 ASC 患者同样能够从针对 ROS1 的靶向药物治疗中获益。

另外, ALK 基因通过激活多个细胞内信号通路, 从而参与调节细胞生长、转化以及抗细胞凋亡的过程。ALK 基因重排通常呈现为 EML4-ALK 融合[45]。当 ALK 基因发生融合时, 其激酶结构域会持续活化, 进而激活如 MAPK-ERK、PI3K-AKT 和 JAK-STAT 等关键信号通路。这些通路的激活极大地促进了细胞的增殖、存活和迁移, 从而推动肿瘤的发展[45]。值得注意的是, ALK 重排阳性的 NSCLC 患者对 ALK 抑制剂治疗表现出良好的敏感性。尽管 ALK 突变的 ASC 患者较为罕见, 针对这类患者, ALK 抑制剂治疗仍然显示出显著的治疗效果和预后改善。例如, Ding 等[46]的真实世界回顾性研究显示, 恩沙替尼在治疗 ALK 阳性晚期 ASC 患者时, 展现出良好的疗效和耐受性。Mai[47]等的病例研究也报告了一名 34 岁男性 EML4-ALK 融合阳性的局部晚期 ASC 患者, 在采用 ALK 抑制剂色瑞替尼新辅助治疗后, 肿瘤显著缩小, 淋巴结消退, 为后续的手术治疗创造了条件。而且, 对于非典型的 ALK 突变 ASC 患者, 如 CPE-ALK 融合, Qin 等[48]的报道同样显示, 使用艾乐替尼治疗后, 患者达到了部分缓解。因此, 在临床实践中, 需要根据患者的具体情况, 结合现有的临床证据和个体化的治疗原则, 制定合适的治疗方案。同时, 也期待未来能有更多的临床研究和数据积累, 为 ASC 患者的靶向治疗提供更多的选择和指导。

6. 免疫治疗

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的飞速发展 of 癌症治疗领域带来了革命性的变化, 标志着癌症治疗新时代的到来[49]。在 NSCLC 治疗中, 免疫治疗已取得了显著成果。ICIs 通过阻断 T 细胞上表达的抑制性受体及相关配体的相互作用, 从而调节并增强机体免疫细胞的抗肿瘤活性。目前, 抗 CTLA-4 抗体和抗 PD-1/PD-L1 抗体是临床上明确具有抗肿瘤疗效的两大类 ICIs。PD-1/PD-L1 抗体具有较低的副反应风险和更优的抗肿瘤活性, 已成为 NSCLC 免疫治疗中的首选, 并被批准作为一线免疫联合疗法[50]。在 ASC 患者中, 多数患者检测出 PD-L1 阳性。Liu 等[51]的研究指出, 当 PD-L1 表达临界值设为 5%时, 约有 48.6%的 ASC 患者呈现 PD-L1 阳性。Wei 等[52]的研究发现, 在 ASC 患者中, PD-L1 阳性率高达 64.7%。此外, 对 38 例 ASC 患者进行 ICIs 疗效评估, 结果显示, 接受 ICIs 治疗的 ASC 患者中, 客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 23.7%和 86.8%, mPFS 和 OS 分别为 5.47 个月和 24.10 个月。Li 等[53]利用来自 11 个中心的 46 个 ASC 患者的真实世界数据, 对 ICIs 的疗效进行评估, 以 ICIs 为基础的治疗方案显示 ORR 为 28%, mPFS 为 6.0 个月, OS 为 24.7 个月。因此, 对于 PD-L1 阳性的 ASC 患者, PD-L1 抑制剂可能是一种潜在的治疗选择。目前, ICIs 主要包括有 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂及 CTLA-4 抑制剂。这些药物通过不同的作用机制发挥免疫作用, PD-1 抑制剂通过抑制 PD-1 蛋白, 使免疫 T 细胞能够更有效地识别并攻击肿瘤细胞; PD-L1 抑制剂通过靶向 PD-L1 蛋白, 恢复 T 细胞的抗癌功能; CTLA-4 抑制剂通过阻止 CTLA-4 蛋白与其配体的结合, 从而激活 T 细胞。其中 PD-1 抑制剂包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗及替雷利珠单抗等; PD-L1 抑制剂包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗及阿维鲁单抗; CTLA-4 抑制剂包括伊匹木单抗等。这些 ICIs 在 NSCLC 患者中已被广泛应用, 然而, 对于 ASC 患者而言, 有关不同 ICIs 疗效差异的比较研究, 以及它们所带来的毒副作用的相关数据仍然较为有限, 目前的研究和临床证据尚不足以全面评估哪种 ICIs 对 ASC 患者最为有效及安全。未来应致力于加强基础研究、开展针对性临床试验、关注药物安全性和毒副作用管理, 增加在 ICIs 治疗方面疗效差异和安全性的认识, 从而指导临床 ICIs 的选择。

7. 结论与展望

综上所述, ASC 是 NSCLC 的一种特殊亚型, 包含 ADC 和 SCC 的成分, 每种类型的比例至少为 10%。ASC 不仅仅是简单的 ADC 与 SCC 的混合, 而有其独特的生物学特征, EGFR 突变被认为是推动 ASC 发生发展的关键因素。与 ADC 和 SCC 相比, ASC 显示出更高的恶性程度、更强的淋巴结侵袭性以及更差的预后。鉴于腺 ASC 的这些独特特性, ASC 的治疗与 ADC 和 SCC 也有不同。对于早期及可耐受手术的 ASC 患者, 手术必然是首要选择治疗方式, 另外, I-II 期患者未从术后辅助化疗中获益, III 期 ASC 患者可从术后辅助化疗中获益。而对于晚期及不可耐受手术的 ASC 患者, 紫杉醇、吉西他滨联合铂类方案较培美曲塞联合铂类方案具有更大的生存获益潜力, 且吉西他滨联合铂类作为一线治疗方案, 病情进展后培美曲塞作为二线治疗的疗效更佳, 同时化疗 ≥ 4 个周期更能增加 ASC 患者的生存期。此外, 随着放疗技术的不断发展, 放疗在 ASC 治疗中的重要性也不断增加。在靶向治疗方面, 针对 EGFR、ROS1 及 ALK 等驱动基因的靶向治疗药物也是 ASC 治疗的重要策略, 其中 EGFR-TKI 已被证实是对 EGFR 阳性 ASC 患者的高效治疗选择, 另外, 对于 ROS1 融合阳性及 ALK 重排阳性的 ASC 患者, 相应的靶向药物也不断地被发现并证实对 ASC 患者有效。ICIs 为 ASC 患者提供了一种新兴且充满希望的治疗途径, 通过阻断 T 细胞上表达的抑制性受体及相关配体的相互作用, 从而调节并增强机体免疫细胞的抗肿瘤活性, 其中, PD-L1 抑制剂对于 PD-L1 阳性的 ASC 患者, 是一种潜在的治疗选择, 有望改善 ASC 患者的预后。近年来, 分子生物学与免疫学等领域的快速发展极大地促进了 ASC 治疗领域的进步, 尽管如此, ASC 患者的预后依然面临诸多挑战。在此背景下, 个体化治疗作为肿瘤治疗的新兴方向, 展现出了巨大的潜力

和希望。借助高通量基因测序技术和免疫表型分析,我们能够更精确地描绘出 ASC 患者的肿瘤特征,包括基因突变、表达谱变化等关键信息,从而为患者量身定制更加精准的个体化治疗方案。为了进一步提升治疗效果,我们需要持续深入探索与 ASC 预后、疗效密切相关的生物标志物,例如 EGFR、ALK、ROS1、MET、BRAF 等驱动基因变异,以及 PD-L1 表达水平等,这些标志物将为临床用药提供有力指导,并帮助预测治疗效果。同时,新型治疗方法的研发也是不可或缺的一环。针对 ASC 中常见的驱动基因变异,我们应致力于开发更多高效且低毒的靶向治疗药物,以期在提高治疗效果的同时,最大限度地减轻患者的副作用。此外,探索多种治疗方法的联合应用方案,如化疗、靶向治疗、免疫治疗等的有机结合,也将为实现最佳治疗效果提供新的可能。最后,加强 ASC 的基础研究同样至关重要。我们需要更深入地了解肿瘤的发生、发展及转移机制,为新型治疗方法的研发提供坚实的理论基础。同时,开展更多的临床试验,验证新型治疗方法的疗效和安全性,将推动 ASC 治疗领域不断向前发展,为患者带来更好的治疗选择和预后。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Wang, Y. (2024) Comprehensive Analysis of Clinicopathological Profiles in Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *American Journal of Translational Research*, **16**, 126-135. <https://doi.org/10.62347/uxqc3380>
- [3] Handa, Y., Ikeda, T., Hanaki, H., Miyata, Y., Mukaida, H. and Okada, M. (2023) Clinicopathologic Study of Stage I Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **53**, 1201-1207. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad122>
- [4] Zhao, W.J., Wang, X. and Ma, K.W. (2017) Progression of Diagnosis and Treatment for Adenosquamous Lung Carcinoma. *Chinese Journal of Oncology*, **39**, 241-244.
- [5] Schneider, B.J., Daly, M.E., Kennedy, E.B., Antonoff, M.B., Broderick, S., Feldman, J., *et al.* (2018) Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 710-719. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.9671>
- [6] Zhu, S., Ge, T., Xiong, Y., Zhang, J., Zhu, D., Sun, L., *et al.* (2022) Surgical Options for Resectable Lung Adenosquamous Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 878419. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.878419>
- [7] Kong, M., Jin, J., Cai, X., Shen, J., Ma, D., Ye, M., *et al.* (2017) Characteristics of Lymph Node Metastasis in Resected Adenosquamous Lung Cancer. *Medicine*, **96**, e8870. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008870>
- [8] Liu, S., Wan, S., Feng, J., Pang, Y., Wang, H., Zeng, H., *et al.* (2024) Meta-Analysis of the Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer. *Medicine*, **103**, e36839. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036839>
- [9] Kwon, J. and Kim, B.H. (2024) Risk of Clinically Significant Cardiovascular Disease Associated with Postoperative Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Surgical Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy: A Korean Nationwide Cohort Study. *Radiotherapy and Oncology*, **195**, Article 110241. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110241>
- [10] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., *et al.* (2023) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **21**, 340-350.
- [11] 林小峰, 陈龙. 晚期非小细胞肺癌化疗现状及进展[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 850-855.
- [12] 吴仕文, 郑新龙, 徐贻佳, 徐海鹏, 张龙凤, 刘涛, 李冰, 等. 晚期肺腺鳞癌患者不同一线化疗方案疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(1): 86-91.
- [13] 王莉, 梁嵘, 刘志辉, 林燕, 等. 晚期肺腺鳞癌不同化疗方案疗效分析[J]. 西部医学, 2016, 28(6): 840-844.
- [14] Feng, Z., Pang, Q., Ji, K., *et al.* (2012) Analysis of the Prognostic Factors in Resection of 181 Patients with Adenosquamous Lung Carcinoma. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1656-1659.
- [15] Csiki, E., Simon, M., Papp, J., Barabás, M., Mikáczó, J., Gál, K., *et al.* (2024) Stereotactic Body Radiotherapy in Lung Cancer: A Contemporary Review. *Pathology and Oncology Research*, **30**, Article 1611709. <https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611709>

- [16] Khalifa, J., Lerouge, D., *et al.* (2022) Radiotherapy for Primary Lung Cancer. *Cancer Radiotherapie: Journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, **26**, 231-243.
- [17] Ni, J., Zheng, Z., Li, J., Li, Y., Fan, M. and Liu, L. (2020) Risk Factors of Postoperative Recurrence and Potential Candidate of Adjuvant Radiotherapy in Lung Adenosquamous Carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 5593-5602. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1979>
- [18] Miao, D., Zhao, J., Han, Y., Zhou, J., Li, X., Zhang, T., *et al.* (2023) Management of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: State of the Art and Future Directions. *Cancer Communications*, **44**, 23-46. <https://doi.org/10.1002/cac2.12505>
- [19] Xing, H., Wu, C., Zhang, D. and Zhang, X. (2024) Distant Organ Metastasis Patterns and Prognosis of Lung Adenosquamous Carcinoma: A SEER Database Analysis. *Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery*, **38**, ivae007. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivae007>
- [20] Henschke, C.I., Yip, R., Sun, Q., *et al.* (2024) Prospective Cohort Study to Compare Long-Term Lung Cancer-Specific and All-Cause Survival of Clinical Early Stage (T1a-b; ≤ 20 mm) NSCLC Treated by Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 476-490.
- [21] Ming, X., Mao, J., Ma, N., Chen, J., Wang, W., Sheng, Y., *et al.* (2024) Intensity-Modulated Proton and Carbon-Ion Radiotherapy Using a Fixed-Beam System for Locally Advanced Lung Cancer: Dosimetric Comparison with X-Ray Radiotherapy and Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Evaluation. *Physics in Medicine & Biology*, **69**, Article 015025. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad13d1>
- [22] Wang, H., Liu, J., Zhu, S., Miao, K., Li, Z., Qi, X., *et al.* (2022) Comprehensive Analyses of Genomic Features and Mutational Signatures in Adenosquamous Carcinoma of the Lung. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 945843. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.945843>
- [23] Zhao, R., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, J., Teng, F., Liao, S., *et al.* (2023) Clonal Dynamics and Stereo-Seq Resolve Origin and Phenotypic Plasticity of Adenosquamous Carcinoma. *npj Precision Oncology*, **7**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00430-8>
- [24] Rubio, K., Romero-Olmedo, A.J., Sarvari, P., Swaminathan, G., Ranvir, V.P., Rogel-Ayala, D.G., *et al.* (2023) Non-canonical Integrin Signaling Activates EGFR and RAS-MAPK-ERK Signaling in Small Cell Lung Cancer. *Theranostics*, **13**, 2384-2407. <https://doi.org/10.7150/thno.79493>
- [25] Yu, J., Zhang, L., Peng, J., Ward, R., Hao, P., Wang, J., *et al.* (2022) Dictamnine, a Novel C-Met Inhibitor, Suppresses the Proliferation of Lung Cancer Cells by Downregulating the PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways. *Biochemical Pharmacology*, **195**, Article 114864. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114864>
- [26] Shi, X., Wu, H., Lu, J., Duan, H., Liu, X. and Liang, Z. (2016) Screening for Major Driver Oncogene Alterations in Adenosquamous Lung Carcinoma Using PCR Coupled with Next-Generation and Sanger Sequencing Methods. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22297. <https://doi.org/10.1038/srep22297>
- [27] Liu, M., Xiao, K. and Yang, L. (2023) EGFR Inhibitor Erlotinib Plus Monoclonal Antibody versus Erlotinib Alone for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **119**, Article 110001. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110001>
- [28] Lin, G., Li, C., Li, P.S., Fang, W.Z., Xu, H.P., Gong, Y.H., *et al.* (2020) Genomic Origin and EGFR-TKI Treatments of Pulmonary Adenosquamous Carcinoma. *Annals of Oncology*, **31**, 517-524. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.014>
- [29] Cai, Z., Huang, J., Dai, W., Li, X., Hong, W. and Hong, Y. (2024) Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Icotinib in Stage IIIA EGFR-Mutant Lung Adenosquamous Carcinoma: A Case Report. *Medicine*, **103**, e36214. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036214>
- [30] Zhang, N., Chen, S., Guo, L. and Chen, X. (2021) A Case Report of Right Upper Lung Adenosquamous Carcinoma Resection Following Neoadjuvant Targeted Therapy. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 4987-4993. <https://doi.org/10.21037/apm-21-868>
- [31] Planchard, D. (2020) Adjuvant Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1780-1782. <https://doi.org/10.1056/nejme2029532>
- [32] Huo, R., Li, J., Li, X., Shi, J., Wang, K., Jiao, J., *et al.* (2020) Significant Benefits of Osimertinib against Adenosquamous Carcinoma Harboring Germline T790M Mutation. *The Oncologist*, **25**, 826-832. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0938>
- [33] Yamaguchi, F., Kato, E., Wakabayashi, A. and Shikama, Y. (2019) Effect of Osimertinib Treatment on Lung Adenocarcinoma with Squamous Cell Transformation Harboring the T790M Mutation: A Case Report and Literature Review. *Molecular and Clinical Oncology*, **11**, 127-131. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1880>
- [34] Kim, S., Kim, K.E., Kim, Y. and Chung, C. (2023) A Patient with a Lung Adenosquamous Carcinoma Harboring a de Novo T790m Mutation and Huge Nonbacterial Vegetative Growths Successfully Treated with Osimertinib: A Case Report. *Thoracic Cancer*, **14**, 1530-1533. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14896>

- [35] Harris, E. and Thawani, R. (2024) Current Perspectives of KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Problems in Cancer*, **51**, Article 101106. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2024.101106>
- [36] Jänne, P.A., Riely, G.J., Gadgeel, S.M., Heist, R.S., Ou, S.I., Pacheco, J.M., *et al.* (2022) Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS g12c Mutation. *New England Journal of Medicine*, **387**, 120-131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204619>
- [37] Tsamis, I., Gomatou, G., Chachali, S.P., Trontzas, I.P., Patriarcheas, V., Panagiotou, E., *et al.* (2022) BRAF/MEK Inhibition in NSCLC: Mechanisms of Resistance and How to Overcome It. *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 10-20. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02849-0>
- [38] Yan, N., Guo, S., Zhang, H., Zhang, Z., Shen, S. and Li, X. (2022) Braf-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 863043. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863043>
- [39] Hossain, M.A. (2024) Targeting the RAS Upstream and Downstream Signaling Pathway for Cancer Treatment. *European Journal of Pharmacology*, **15**, Article 176727.
- [40] Liu, X., Mei, W., Zhang, P. and Zeng, C. (2024) PIK3CA Mutation as an Acquired Resistance Driver to EGFR-TKIS in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Challenges and Opportunities. *Pharmacological Research*, **202**, Article 107123. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107123>
- [41] Yu, Z., Wang, M., Zhou, W., Mao, M., Chen, Y., Li, N., *et al.* (2022) ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Biology, Diagnostics, Therapeutics and Resistance. *Journal of Drug Targeting*, **30**, 845-857. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2022.2085730>
- [42] Stanzione, B., Del Conte, A., Bertoli, E., De Carlo, E., Revelant, A., Spina, M., *et al.* (2023) Therapeutical Options in ROS1—Rearranged Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11495. <https://doi.org/10.3390/ijms241411495>
- [43] Drilon, A., Camidge, D.R., Lin, J.J., Kim, S., Solomon, B.J., Dziadziuszko, R., *et al.* (2024) Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 118-131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302299>
- [44] Cheng, Y., Yang, J., Wang, D. and Yan, D. (2022) ROS1 Fusion Lung Adenosquamous Carcinoma Patient with Short-Term Clinical Benefit after Crizotinib Treatment: A Case Report. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 157-157. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6754>
- [45] Peng, L., Zhu, L., Sun, Y., Stebbing, J., Selvaggi, G., Zhang, Y., *et al.* (2022) Targeting ALK Rearrangements in NSCLC: Current State of the Art. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 863461. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863461>
- [46] Ding, L., Yuan, X., Wang, Y., Yang, M., Wu, P., Chen, H., *et al.* (2024) Ensartinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Locally Advanced or Metastatic Patients with Lung Squamous or Adenosquamous Carcinoma: A Real-World, Retrospective Study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **20**, 700-706. <https://doi.org/10.1111/ajco.14091>
- [47] Mai, S., Wang, Y., Wang, X., Yang, W., Gao, H., Xu, Z., *et al.* (2022) Neoadjuvant Ceritinib Treatment in ALK-Rearranged Locally Advanced Adenosquamous Carcinoma: A Case Report. *Thoracic Cancer*, **13**, 2275-2278. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14558>
- [48] Qin, Y., Li, F., Tan, Y., Duan, Q. and Zhang, Q. (2022) Case Report: Dramatic Response to Alectinib in a Lung Adenosquamous Carcinoma Patient Harboring a Novel CPE-ALK Fusion. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 998545. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998545>
- [49] Mountzios, G., Remon, J., Hendriks, L.E.L., García-Campelo, R., Rolfo, C., Van Schil, P., *et al.* (2023) Immune-Checkpoint Inhibition for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer—Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 664-677. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00794-7>
- [50] Li, Y., Liang, X., Li, H. and Chen, X. (2023) Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with or without PD-L1 Selection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chinese Medical Journal*, **136**, 2156-2165. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002750>
- [51] Liu, Y., Dong, Z., Jiang, T., Hou, L., Wu, F., Gao, G., *et al.* (2018) Heterogeneity of PD-L1 Expression among the Different Histological Components and Metastatic Lymph Nodes in Patients with Resected Lung Adenosquamous Carcinoma. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e421-e430. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2018.02.008>
- [52] Wei, J., Xiang, J., Hao, Y., Si, J., Gu, X., Xu, M., *et al.* (2023) Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Lung Adenosquamous Carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **15**, 260-269. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1011>
- [53] Li, C., Zheng, X., Li, P., *et al.* (2022) Heterogeneity of Tumor Immune Microenvironment and Real-World Analysis of Immunotherapy Efficacy in Lung Adenosquamous Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 944812.