

肺癌防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

小细胞肺癌潜在治疗靶点研究进展

施甜甜, 王玉栋

引用本文:

施甜甜, 王玉栋. 小细胞肺癌潜在治疗靶点研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(04): 382-386.

SHI Tiantian, WANG Yudong. Research Progress on Potential Therapeutic Targets of Small Cell Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(04): 382-386.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1360>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

小细胞肺癌关键基因及信号通路分析

Key Genes and Signaling Pathways in Small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 683-689 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.2039>

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

肺癌分子生物学研究进展

Recent Advances of Molecular Genetic Characteristics of Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 800-804 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0262>

非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药机制及治疗策略

Mechanism and Strategies on Drug Resistance of Non-small Cell Lung Cancer to EGFR-TKI

肿瘤防治研究. 2017, 44(3): 225-230 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.03.014>

克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌研究进展

Research Advances of Crizotinib in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(11): 774-778 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0319>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1360

• 综述 •

小细胞肺癌潜在治疗靶点研究进展

施甜甜, 王玉栋

Research Progress on Potential Therapeutic Targets of Small Cell Lung Cancer

SHI Tiantian, WANG Yudong

*Department of Medical Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China**Corresponding Author: WANG Yudong, E-mail: wyd_999@126.com*

Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) is a lethal tumor with high incidence and accounts for approximately 15% of lung cancer. It is different from NSCLC in pathological, molecular, biological mechanisms and clinical characteristics. The majority of SCLC have neuroendocrine characteristics including both neuroendocrine and endocrine features. The molecular mechanism may be related to the inactivation of TP53 and RB1, and the disruption of multiple signaling pathways including Notch signaling. In recent years, the comprehensive molecular analyses and the development of genetically engineered mouse models (GEMMs) and patient-derived xenografts (PDXs) have provided new hope for the treatment of SCLC.

Key words: Small cell lung cancer; Molecular mechanism; Genetically engineered mouse models; Patient-derived xenografts

摘要: 小细胞肺癌 (SCLC) 约占肺癌的15%, 致死率高。SCLC的病理、分子生物学机制和临床预后特征与非小细胞肺癌 (NSCLC) 不尽相同。大多数SCLC表达神经内分泌特征 (整合了神经和内分泌特性), 其分子机制可能与TP53和RB1的失活, 以及包括Notch信号在内的多个信号通路的频繁中断有关。近年来, 随着分子机制研究深入和相关的基因工程小鼠模型的开发以及建立患者来源的异种移植模型的研究进展, 为发现SCLC潜在的治疗靶点, 改善疗效和预后带来了新希望。

关键词: 小细胞肺癌; 分子机制; 基因工程小鼠模型; 异种移植

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种具有高度侵袭性、致死性和广泛转移性的肺癌, 具有肿瘤生长迅速, 血管分布密集, 基因组不稳定, 早期转移等特点, TP53和RB1普遍失活, 并常伴有多个信号通路的改变^[1-2]。近年来, 临床前研究模型, 包括细胞系, 基因工程小鼠模型 (genetically engineered mouse models, GEMMs) 和患者来源的异种移植 (patient-derived xenografts, PDXs), 全基因组测序和NGS等生物技术的发展大大增加了我们对SCLC分子发病机制的认识, 为改善SCLC诊治疗效带来新的曙光^[3]。本文将对

SCLC的分子发病机制研究进展进行综述, 探讨SCLC基础和临床转化研究的未来方向。

1 SCLC的神经内分泌特征

1.1 SCLC是高级别神经内分泌肿瘤

1968年, Bensch等在SCLC的组织样本中发现稀疏微小而致密的核心颗粒, 其为神经内分泌 (neuroendocrine, NE) 细胞的超微结构标志, 因此推测SCLC是由肺内NE细胞产生。上世纪60年代, Pearse提出了“胺前体吸收和脱羧酶” (amine precursor uptake and decarboxylation, APUD) 细胞的概念。APUD细胞有分泌低分子量多肽类激素和生物胺的功能, 现在被称为NE细胞。该假设认为所有APUD细胞都来自中神经嵴, 而目前研究认为只有一部分NE细胞起源于神经嵴, 而另一部分细胞, 如肺NE细胞来源于局部多能干细胞。之后研究证明SCLC细胞是具有APUD细胞特性的NE细胞, 属于高级别NE肺癌范畴。

收稿日期: 2018-09-20; 修回日期: 2018-12-12

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院肿瘤内科

通信作者: 王玉栋, E-mail: wyd_999@126.com

作者简介: 施甜甜 (1993-), 女, 硕士, 医师, 主要从事肿瘤内科治疗工作

1.2 SCLC神经元转录因子

约75%的SCLCs表达细胞存活和生长所必需的转录因子 $acoete-scute$ 同系物1 (ASCL1, 也被称为ASH1)^[4]。1997年, 研究发现ASCL1是一种可诱导神经元细胞和NE细胞分化的主要调节因子。ASCL1阳性的SCLC通常表达整套NE标记, ASCL1在神经干细胞中表达。同时ASCL1是谱系特异性癌基因, 是高级别NE肺癌的潜在治疗靶点。ASCL1的表达与 δ -like配体3 (DLL3) 表达紧密相关 (DLL3编码Notch信号通路的抑制剂), 也与RE1沉默转录因子 (REST) 的表达缺失有关 (REST可抑制神经元细胞和NE细胞的分化)。约15%的SCLC细胞系和肿瘤细胞表达神经源性分化因子1 (NEUROD1), NEUROD1是一种神经元主要调节因子, 通常与ASCL1相关。大多数SCLC表达ASCL1和/或NEUROD1, 有些SCLC两者均表达或均不表达。ASCL1和NEUROD1作用于NE不同功能的基因位点^[4]。若ASCL1失活, NEUROD1未失活, 可以阻止基因工程小鼠模型中SCLC细胞的形成^[4]。ASCL1还作用于癌基因RET, SRY-box 2 (SOX2) 和核因子I B (NFIB) 以及Notch通路中的多个基因, 包括DLL3和DLL1, 而NEUROD1作用于MYC。从ASCL1到NEUROD1表达的转变可能与SCLC“经典”变异亚型有关。在复发的肿瘤中ASCL1表达的缺失更为常见。由MYC过表达导致基因工程小鼠模型的SCLC细胞经历了从ASCL1+/NEUROD1-经典亚型到ASCL1-/NEUROD1+变异亚型的快速转变, 从而丧失了NE细胞标记^[5]。约15%的SCLC缺乏这些转录因子, 也不表达NE细胞标记。因此, 变异亚型可能并不是由ASCL1基因驱动的, 而是由NEUROD1基因驱动, 或者二者均不表达^[2,4-5]。同源盒蛋白NKX2.1 (NKX2-1, 也被称为TTF1) 是一种转录因子, 其表达仅限于脑、甲状腺和肺。其主要在细支气管分泌细胞和肺泡II型细胞中表达, 对于外周肺和支气管NE细胞的发育至关重要。TTF1在大多数肺腺癌中表达, 作为谱系特异性的致癌基因发挥作用。SCLC中TTF1的表达与ASCL1密切相关, 可能在NE的分化中发挥作用。

1.3 肿瘤干细胞与瘤内异质性

肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 具有胚胎干细胞的诸多特征, 具有高致瘤性, 可导致一种或多种高度保守的信号通路的持续激活, 且参与细胞发育和组织内稳态。Notch、Hedgehog和WNT等通路在SCLC中均可被激活^[6]。CSCs生长

速度相对缓慢, 对常规治疗耐药后, 需寻找新的治疗方法。研究发现, 与NSCLC相比, SCLC中的CSCs大大增加 (>所有肿瘤细胞的50%)。呼吸道上皮细胞包含多个干细胞巢, 大多数SCLCs是由干细胞向NE细胞分化产生的^[7]。ASCL1 (又称MASH 1) 是SCLC细胞系中的一种致癌转录因子, 在小细胞肺癌CSCs中高表达。最近的研究表明, 在小细胞肺癌CSCs表面有Notch配体和ASCL1转录靶点DLL3的表达: 利用抗体-药物结合物靶向可能抑制小细胞肺癌细胞生长并阻止肿瘤扩展^[8]。在SCLC中, 编码多能干细胞和神经细胞分化的重要转录调节因子SOX2常存在扩增和上调。在SCLC基因工程小鼠模型中, CSC亚群的MYC家族成员存在高表达, 特别是MYCL^[9]。因此, 针对CSCs的潜在治疗靶点包括Notch、SOX2和MYC等。

1.4 细胞转化和瘤内异质性

SCLC可能含有NSCLC成分, 通常称为混合癌^[10]。NE细胞由局部多能干细胞分化产生, 其有助于我们理解混合癌的概念, 也部分解释了少见的肿瘤转化现象。目前研究已发现NSCLC可转化成SCLC, 其基因型和组织学的转变是酪氨酸激酶抑制剂治疗的获得性耐药机制之一, 具有SCLC特征的转化肿瘤保留了原始的EGFR突变, 并且存在RB1缺失和或TP53突变。对GEMMs的SCLC-NSCLC混合癌的研究, 证实SCLCs与其他肺部肿瘤有共同起源, 且起源于共同的多潜能干细胞或其后代^[11]。但值得注意的是, 混合肿瘤中具有独立的SCLC和NSCLC细胞结构, 并非转化而来。

2 SCLC遗传和分子改变

2.1 烟草与SCLC基因突变

全基因组研究大大提高了我们对SCLC分子发病机制的认识, 并阐明了烟雾致癌物在其病因学中的作用^[1]。SCLC和其他与大量吸烟相关的肺癌均具有较高的突变负荷, 其中C:G>A:T颠换是最常见的碱基替代形式。研究显示, APOBEC基因表达是另一个与烟草暴露有关的改变。

2.2 TP53和RB1失活

TP53和RB1基因在SCLC中几乎全部失活^[2], 这是SCLC中必不可少的始发分子事件。TP53和RB1基因突变通常发生于大气道中表达ASCL1的正常NE细胞, 也可在其他多能干细胞的次代细胞发生^[7]。GEMMs研究证实, 将突变失活的TP53和RB1基因导入小鼠肺内细胞可导致SCLC发生率陡增, 但潜伏期较长 (6~12月), 且PTEN,

NFIB等基因在此期间也会发生改变^[12]。因此,利用这两种基因的失活可获得SCLC的GEMMs,且可同时存在一个或多个额外基因的突变^[11]。针对INGN-225(P53修饰的腺病毒-转移的树突状细胞疫苗)进行的I/II期临床试验表明,INGN-225可促使机体产生大量的免疫反应(40%~50%)。然而,研究发现在使用INGN-225后立即接受化疗的患者将出现较高的客观肿瘤复发率,特别是当出现阳性免疫反应时^[13]。而现有的研究表明化疗对维持免疫反应是有害的。因此仍需进一步研究。

2.3 染色体3p区域抑癌基因

1982年Whang-Peng等在细胞遗传学研究中发现了SCLC肿瘤细胞和细胞株中频发非随机的获得性染色体异常(缺失3p)。在所有SCLC中,亲本等位基因的缺失几乎均出现在多个非随机3p区域,并且在发病早期甚至在组织学正常的肺上皮中发生,反映了普遍存在的癌场效应,进而导致了对于数个3p区域的肿瘤抑制基因(TSG)的深入研究。包括Ras相关结构域家族成员1(RASSF1)的异构体(RASSF1A)、透明质酸氨基葡萄糖苷酶1(HYAL1)、HYAL2,信号素3B(SEMA3B)、SEMA3F、脆性组氨酸三联体(FHIT)、环形交叉轴突导向受体同源物1(ROBO1)和von Hippel-Lindau肿瘤抑制因子(VHL)等表达异常的多个基因和与肿瘤抑制功能有关的蛋白质已被研究证实。但至今对于TSG的确切作用仍知之甚少。

2.4 Notch信号通路

Notch在SCLC中是一种抑癌基因,负向调节NE的分化。Notch基因在大多数SCLC中是失活的,特别是在表达全套NE细胞标记基因的SCLC,要么表达DLK1和DLL3,要么Notch通路基因突变失活(约占25%)。相反,在NSCLC中,Notch基因作为致癌基因发挥功能^[14-15]。Notch信号通过转录激活HES1、HEY1和其他特定家族成员来维持干细胞活性。Notch信号的激活伴随着NE分化的丧失,一部分是通过激活编码神经元和NE分化的转录抑制物REST来介导。REST在诸多NSCLC细胞中表达,但在大多数SCLC细胞中并不表达。因此,在大多数SCLC中,尤其是那些表达全套NE细胞标记基因的细胞,Notch信号转导和REST表达均受到抑制。表达Notch的SCLC细胞生长缓慢,这符合Notch的抑癌基因特点,但耐药细胞也会表达Notch,这与Notch的致癌作用一致。非功能性配体DLL3与ASCL1同时表达,并作为Notch信号

转导的主要负向抑制因子发挥作用。某些DLL3可作为新抗原在SCLC细胞表面表达,但不在正常肺组织中表达。Rovalpituzumab tesirine(ROVA-T)是靶向DLL3的抗体-药物偶联物,在复发难治性SCLC中显示出明显的抗肿瘤活性。在DLL3表达的肺神经内分泌癌I期研究中表现出显著的单药抗肿瘤活性,据报道,在DLL3高表达的SCLC患者中,ROVA-T的疗效高于低DLL3表达的患者。其后续临床试验正在进行^[15-17]。VPA(valproic acid)是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,可在G₁期抑制SCLC细胞的生长和细胞周期阻滞,并降低HDAC4表达,增加组蛋白H4(AcH4)的乙酰化,同时激活Notch信号通路,增加Notch1、Notch靶基因HES1和p21的表达。还观察到VPA对生长抑素II型受体(SSTR2)的表达有很大的促进作用,该受体在许多癌细胞中常被过度表达,并被用作抗癌药物开发的靶点,为VPA和靶向SSTR2的细胞毒素的联合治疗提供了可能^[18]。以上研究表明,Notch信号通路在SCLC中的作用非常复杂,并可能提供多种治疗靶点。

2.5 MYC家族的作用

MYC家族中包括MYC、MYCL和MYCN三个成员,在SCLC肿瘤细胞中常存在扩增或过度表达,特别是在SCLC变异亚型中。MYC在20%的SCLC中存在扩增,且与患者生存期缩短有关(4周 vs. 26周)。RB1、TP53和p130缺失的肺NE细胞在培养过程中生长并保留全套的NE标记基因,但是没有致癌性;而在RB1、TP53和p130缺失的GEMM的癌前NE细胞中,MYC家族成员,特别是MYCL的异常表达在几周内就会导致肿瘤的形成^[19]。而RB1、TP53和p130缺失的SCLC的GEMM中,MYCL的缺失会抑制肿瘤生长,这提示MYCL可能成为MYCL扩增型SCLC的治疗靶点。SCLC细胞系中显性失活“OmoMyc”构建体的外源表达抑制肿瘤细胞生长^[20]。Aurora激酶已被确认为是导致SCLC细胞系中MYC家族通路扩增的关键激酶。Aurora激酶B(AURKB)使RB基因磷酸化,调控有丝分裂后的检查点,并预防异常有丝分裂所致的多倍体产生。抑制AURKA和AURKB可选择性地抑制MYC过表达的SCLC细胞的生长,并产生多倍体^[21]。另外,约6%的SCLC肿瘤细胞中会出现编码MYC结合蛋白MAX基因的失活,且往往与MYC家族扩增相互排斥。相关研究表明,具有cMYC扩增/高基因表达的SCLC肿瘤经常对Aurora B抑制剂产生反应,临床研究与预测生物标志物

相结合^[20]。一项随机Ⅱ期研究表明, MYC阳性的SCLC肿瘤患者, 作为对SCLC的二线治疗, 在紫杉醇联合alisertib可显著改善PFS^[22-23]。

2.6 激酶信号通路

在临床应用中, EGFR基因突变和EML4-ALK基因融合的肺腺癌患者靶向治疗取得了突破性进展, 同时促进了在SCLC的激酶基因中寻找靶点的研究。与NSCLC相比, SCLC中激酶基因突变的数量较少。PI3CA的突变(编码PI3K的催化亚基)可能在SCLC中发生, 针对PI3K-AKT-mTOR通路的临床试验正在进行。PTEN是PI3K-AKT-mTOR途径的抑制基因, PTEN失活将导致TP53和RB1失活的GEMM的SCLC加速生长和转移。SCLCs具有激活成纤维细胞生长因子(FGF)-FGF受体1(FGFR1)通路, 表现为FGF2、FGF9或FGFR1蛋白和(或)mRNA等表达和扩增。FGFR1蛋白的表达与FGFR1 mRNA水平和FGFR1基因拷贝数相关。针对FGFR1和配体表达的研究显示可能选择靶向FGFR1抑制剂治疗SCLC患者。与NSCLC相反, EGFR或KRAS突变, 以及EGFR或KRAS其他信号的干扰, 包括下游的RAF-MEK-ERK通路的突变, 在SCLC中极为罕见。实际上在SCLC中从未发现KRAS突变, 该通路失活可能对SCLC有利^[24]。

3 SCLC的表现遗传变化

尽管在SCLC中发现大量的DNA序列改变, 但表现遗传学改变在SCLC发病中起着至关重要的作用。表现遗传变化可影响许多基因, 这些变化对肿瘤生长有害也有利, 靶向特定的表现遗传学改变可能会为SCLC带来更多获益^[25]。

3.1 DNA甲基化和EZH2

至今仍缺乏对SCLC全基因甲基化的研究, 且相关报道较少。一项全甲基化研究发现, 在非恶性肺组织和SCLC肿瘤组织、异种移植组织和细胞系之间, DNA甲基化模式存在相当大的差异, 异种移植更能代表肿瘤中发现的基因突变模式^[26]。经典和变异亚型的SCLC具有不同的甲基化模式, 尤其是影响神经分化基因。重要的表现遗传沉默基因包括NEUROD1、REST、转录因子2(TCF2, 也称为HNF1B)、视黄酸受体β(RARB)和BCL2以及许多位于3p染色体上的基因, 包括RASSF1A和zeste homologue 2(EZH2)的基因编码增强因子。EZH2是转录的主要调节因子, 可通过上调DNA甲基转移酶影响DNA甲基化。其在许多恶性肿瘤中被上调, 并与不良预后有关。EZH2过表达可抑制TGFβ-

SMAD通路甲基化, 而使ASCL1失活, 进而导致SCLC进展。因此, EZH2已成为治疗SCLC的热门靶点。EZH2抑制剂, 如GSK-126、tazemetostat和CPI-1205, 以及参与染色质重组的靶标EZH2, 均被设计用来开发合成药物^[16]。

3.2 染色质修饰

染色质模型获取浓缩基因组的DNA, 从而保证转录过程。SCLC亚组可发生编码结构相似的组蛋白修饰物EP300和CREBBP的互斥突变, 或编码相关组蛋白甲基转移酶的KMT2A和KMT2D的互斥突变^[27]。含溴结构域和外部结构域(BET)可调控MYC的表达, 且BET在MYC家族扩增的SCLC细胞系中表达更高。目前, 几种BET抑制剂正在进行SCLC早期临床试验。EZH2在SCLC中经常过表达, 而并不突变, 可导致DNA甲基化改变。EZH2主要通过维持干细胞活性、抑制细胞凋亡、提高细胞增殖、抑制ASCL1表达(通过抑制TGFβ信号转导)和诱导化疗耐药(通过抑制SLFN11)等机制在SCLC中发挥作用, 已成为肿瘤治疗的优选靶点。

3.3 超增强子和染色质重塑和转录

染色质修饰和转录因子占据超增强子导致转录增加。SCLC谱系关键的转录因子ASCL1和NEUROD1的基因位于SCLC细胞系的超增强子的活性染色质区域^[19]。而超增强子也与已知的SCLC癌基因有关, 如MYCL、MYC、NFIB和BCL2。Faber等临床前的研究表明, BCL2蛋白家族促凋亡成员BIM的表达水平可能预测机体对ABT-263(诱导细胞凋亡的BH3模拟剂)的敏感度^[28]。抑制BET基因组中BRD4或cyclin依赖性激酶CDK7的活性, 将阻断与超增强子有关的NE谱系特异性基因和MYC的表达, 这也提供了潜在的治疗靶点^[19]。

3.4 NFIB和肿瘤转移

NFIB是一种编码胚胎肺和大脑发育所必需的转录调节因子, 同时也是一种与癌症发生、进展、侵袭和转移相关的驱动性癌基因, 在SCLC中存在过表达和扩增^[27, 29-30]。与原发肿瘤相比, NFIB在转移肿瘤中往往是扩增和过表达的, 且与低分化的钙粘蛋白1(CDH1)阴性表达的亚组有关。由于NFIB表达能重新配置远端调控位点的染色质开放区域, 使其更容易访问, 因此NFIB表达在SCLC转移过程中发挥重要作用^[31]。

综上所述, SCLC是一种具有高度侵袭性的癌症, 其特征在于快速增殖, 多信号通路失调, 血管丰富, 凋亡失衡和遗传不稳定性。未来针对SCLC的临床转化性研究和靶向Notch、SOX2、

MYC和EZH2等靶点的新型药物的临床试验结果值得期待。

参考文献:

- [1] Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, *et al.* Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer[J]. *Science*, 2016, 354(6312): 618-22.
- [2] George J, Lim JS, Jang SJ, *et al.* Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2015, 524(7563): 47-53.
- [3] Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 725-37.
- [4] Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, *et al.* ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(5): 1259-72.
- [5] Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, *et al.* MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to Aurora kinase inhibition[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 270-85.
- [6] Takebe N, Miele L, Harris PJ, *et al.* Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8): 445-64.
- [7] Semenova EA, Nagel R, Berns A, *et al.* Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1447-62.
- [8] Shue YT, Lim JS, Sage J. Tumor heterogeneity in small cell lung cancer defined and investigated in pre-clinical mouse models[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(1): 21-31.
- [9] Jahchan NS, Lim JS, Bola B, *et al.* Identification and Targeting of Long-Term Tumor-Propagating Cells in Small Cell Lung Cancer[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(3): 644-56.
- [10] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, *et al.* Introduction to the 2015 world health organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1240-2.
- [11] Gazdar AF, Savage TK, Johnson JE, *et al.* The comparative pathology of genetically engineered mouse models for neuroendocrine carcinomas of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(4): 553-64.
- [12] McFadden DG, Papagiannakopoulos T, Taylor-Weiner A, *et al.* Genetic and clonal dissection of murine small cell lung carcinoma progression by genome sequencing[J]. *Cell*, 2014, 156 (6): 1298-311.
- [13] Chiappori AA, Soliman H, Janssen WE, *et al.* INGN-225: a dendritic cell-based p53 vaccine (Ad.p53-DC) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6): 983-91.
- [14] Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, *et al.* A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302): 302ra136.
- [15] Dylla SJ. Toppling high-grade pulmonary neuroendocrine tumors with a DLL3-targeted trojan horse[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(2): e1101515.
- [16] Saito M, Shiraishi K, Goto A, *et al.* Development of targeted therapy and immunotherapy for treatment of small cell lung cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(7): 603-8.
- [17] Meder L, König K, Ozretić L, *et al.* NOTCH, ASCL1, p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 927-38.
- [18] Sun L, He Q, Tsai C, *et al.* HDAC inhibitors suppressed small cell lung cancer cell growth and enhanced the suppressive effects of receptor-targeting cytotoxins via upregulating somatostatin receptor II [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 545-53.
- [19] Fiorentino FP, Tokgün E, Solé-Sánchez S, *et al.* Growth suppression by MYC inhibition in small cell lung cancer cells with TP53 and RB1 inactivation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31014-28.
- [20] Helfrich BA, Kim J, Gao D, *et al.* Barasertib(AZD1152), a Small Molecule Aurora B Inhibitor, Inhibits the Growth of SCLC Cell Lines *In Vitro* and *In Vivo*[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2314-22.
- [21] Kim DW, Wu N, Kim YC, *et al.* Genetic requirement for Mycl and efficacy of RNA Pol I inhibition in mouse models of small cell lung cancer[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(11): 1289-99.
- [22] Gadgeel SM. Targeted Therapy and Immune Therapy for Small Cell Lung Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(11): 53.
- [23] Polley E, Kunkel M, Evans D, *et al.* Small Cell Lung Cancer Screen of Oncology Drugs, Investigational Agents, and Gene and microRNA Expression[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(10).
- [24] Cristea S, Sage J. Is the canonical RAF/MEK/ERK signaling pathway a therapeutic target in SCLC?[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(8): 1233-41.
- [25] Kazanets A, Shorstova T, Hilmi K, *et al.* Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: paradigms, puzzles, and potential[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(2): 275-88.
- [26] Poirier JT, Gardner EE, Connis N, *et al.* DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2[J]. *Oncogene*, 2015, 34(48): 5869-78.
- [27] Augert A, Zhang Q, Bates B, *et al.* Small cell lung cancer exhibits frequent inactivating mutations in the histone methyltransferase KMT2D/MLL2: CALGB 151111(Alliance)[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 704-13.
- [28] Faber AC, Farago AF, Costa C, *et al.* Assessment of ABT-263 activity across a cancer cell line collection leads to a potent combination therapy for small-cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(11): E1288-96.
- [29] Christensen CL, Kwiatkowski N, Abraham BJ, *et al.* Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 909-22.
- [30] Semenova EA, Kwon MC, Monkhorst K, *et al.* Transcription factor NFIB is a driver of small cell lung cancer progression in mice and marks metastatic disease in patients[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(3): 631-43.
- [31] Minna JD, Johnson JE. Opening a Chromatin Gate to Metastasis[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 275-6.

[编辑: 周永红; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

施甜甜: 查阅文献、文章撰写

王玉栋: 文章的审核校正