

小细胞肺癌肝转移机制及预测指标的研究进展

任雪¹, 刘志波^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海红十字医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月1日; 录用日期: 2024年4月27日; 发布日期: 2024年5月7日

摘要

小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)作为一种肺癌亚型, 其恶性程度高, 转移早, 患者预后差, 对社会及患者家庭造成严重医疗负担。本文以小细胞肺癌肝转移生物基础及分子机制为视角, 对小细胞肺癌肝转移的机制和预测指标的最新研究进展进行综述。与此同时, 对当前关于预测SCLC肝转移的生物标志物的研究进行评估并简要概述当前治疗策略, 最后对SCLC未来研究方向进行展望, 目的在于为临床治疗和未来研究提供参考。

关键词

小细胞肺癌(SCLC), 肝转移, 分子机制, 生物标志物, 研究进展

Research Progress of Liver Metastasis Mechanisms and Predictive Indicators in Small Cell Lung Cancer

Xue Ren¹, Zhibo Liu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 1st, 2024; accepted: Apr. 27th, 2024; published: May 7th, 2024

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC), as a subtype of liver cancer, has high malignant degree, early metastasis and poor prognosis, which causes serious medical burden to the society and patients' fami-

*通讯作者。

lies. From the perspective of biological basis and molecular mechanism of liver metastasis of small cell lung cancer, this paper reviews the latest research progress on the mechanism and predictive indexes of liver metastasis of small cell lung cancer. At the same time, the current research on biomarkers predicting SCLC liver metastasis was evaluated and the current treatment strategies were briefly summarized. Finally, the future research direction of SCLC was prospected, in order to provide reference for clinical treatment and future research.

Keywords

Small Cell Lung Cancer (SCLC), Liver Metastasis, Molecular Mechanisms, Biomarkers, Research Progress

Copyright © 2024 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. 小细胞肺癌概述

小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)发病率占所有肺癌类型的约 10%至 15%，具有生长速度快、侵袭性高、转移早、病情进展速度、患者预后差等特点[1]。SCLC 的病理学特点为癌细胞体积小、核大、分裂活跃，病灶常伴有广泛的坏死和出血；分子学特点表现为基因突变及信号通路异常活化，如 TP53、RB1 失活[2]、MYC 家族基因过表达等。SCLC 的临床治疗主要依赖于化疗和放疗，尽管初期对治疗有较好的响应，但多数患者会在短时间内发展出对治疗的耐药性。近年来，随着分子生物学和基因组学的发展，针对 SCLC 的靶向治疗和免疫治疗逐渐成为研究热点，为 SCLC 的治疗提供了新的思路和方法[3]。

由于 SCLC 侵袭性高，转移早，大多数 SCLC 患者在疾病发现初期即可观察到肿瘤远处转移，其中肝脏是 SCLC 常见的转移部位之一，Megyesfalvi 等人于 2021 年的研究显示，小细胞肺癌肝转移、肾上腺转移发生较早，而骨转移、脑转移/心包转移发生较晚[4]；Ko 等人的研究显示，肝转移是进展期小细胞肺癌的常见临床表现[5]。SCLC 肝转移的症状包括腹痛、体重下降、黄疸等，临床上对于 SCLC 肝转移的诊断主要依赖影像学检查，如 CT、MRI 等，而生物标志物的监测可以为诊断提供辅助信息。SCLC 肝转移的治疗策略通常包括全身化疗和靶向治疗，但治疗效果往往受限于肿瘤的耐药性和患者的整体状况。SCLC 肝转移的发生不仅预示着疾病的进展和预后的恶化，而且对患者的生活质量产生显著影响，因此，了解 SCLC 肝转移的机制和发展新的治疗策略对肝转移机制的深入研究不仅有助于开发更有效的治疗方法，还可能揭示新的生物标志物，为早期诊断和治疗监测提供依据，亦对提高患者的生存率和生活质量具有重要意义。

2. 小细胞肺癌肝转移的生物学基础

2.1. 肿瘤微环境

SCLC 肝转移的生物学基础深刻地体现在其特殊的肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)中，而肿瘤微环境的改变以及机体免疫监视功能的降低是 SCLC 肝转移生物学基础的重要组成部分。

肿瘤微环境由癌细胞、间质细胞、免疫细胞、血管、细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)以及各种细胞因子和化学信号组成，这些组分相互作用，共同促进肿瘤的生长、侵袭和转移[6] [7]。在 SCLC 的肝

转移中, 肿瘤微环境的改变首先表现为细胞外基质的重塑: 癌细胞通过分泌各种酶, 如基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs), 破坏原有的细胞外基质, 为肿瘤细胞的侵袭和迁移创造条件[8] [9]。此外, 肿瘤相关成纤维细胞(Tumor Associated Fibroblasts, TAFs)和其他间质细胞在肿瘤微环境中发挥重要作用[10] [11], 它们通过分泌生长因子、细胞因子等, 促进肿瘤细胞的增殖和转移。

除此之外, 免疫细胞的免疫监视作用降低也是肝转移的关键因素。在 SCLC 肝转移过程中, 免疫细胞如巨噬细胞、T 细胞和自然杀伤细胞的功能常常受到抑制, 这不仅减弱了机体对肿瘤细胞的免疫监视, 还可能通过分泌免疫抑制因子促进肿瘤细胞的生存和转移[8] [11]。因此, 研究肿瘤微环境中的免疫调节机制对于理解 SCLC 肝转移的生物学基础具有重要意义。

2.2. 癌细胞侵袭与迁移

SCLC 肝转移的另一个关键环节是癌细胞的侵袭和迁移[1] [12]。这一过程涉及多种细胞生物学机制, 包括细胞粘附的改变、细胞骨架的重组、以及细胞间相互作用的调节。

首先, 癌细胞的侵袭能力与其表面粘附分子的表达改变密切相关。例如, E-钙粘蛋白(E-Cadherin)的下调可减弱癌细胞与周围细胞的粘附, 促进细胞的解离和迁移[13]。同时, 细胞内动力学的改变也是癌细胞侵袭和迁移的重要因素, 如细胞骨架通过重组微丝和微管等细胞骨架组分以获得更为灵活的移动能力, 为癌细胞获得更强的侵袭能力创造生物学基础。

其次, 细胞间相互作用的改变也是促进 SCLC 肝转移的关键机制之一。癌细胞能够通过分泌多种化学信号诱导周围细胞的功能改变, 例如促进血管生成, 从而为癌细胞提供充足的营养和氧气, 同时也为其远处转移创造条件[14]。这些复杂的细胞生物学过程共同构成了 SCLC 肝转移的基础, 深入理解这些机制对于开发新的治疗策略具有重要意义。

3. 肝转移的分子机制

3.1. 关键信号通路

SCLC 肝转移的分子机制涉及表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)、Wnt/ β -catenin、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)等多个关键信号通路的调控, 这些信号通路在肿瘤细胞的生长、存活、侵袭和迁移等多个方面发挥作用[15], 是肝转移过程中不可或缺的驱动因素。

首先, EGFR 的激活可以通过多种下游信号通路, 如 RAS/RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 路径, 促进癌细胞的增殖和存活。而 RAS/RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路具有细胞周期调控、细胞凋亡抑制以及调节细胞迁移和侵袭等生物调节作用, 因此 EGFR 的激活直接或间接得促进癌细胞的存活和增殖, 并进一步参与肝转移的进程[16]。

Wnt/ β -catenin 信号通路也是 SCLC 肝转移的关键因素之一。在 SCLC 中, Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活常常与 β -catenin 的稳定性和核内积累有关: Wnt 蛋白与细胞表面的 Frz、LRP5/6 结合形成三聚体, 将信号传递并活化胞质内蓬乱蛋白(dishevelled, Dsh 或 Dvl), 减弱由 β -catenin 相关降解复合物稳定性并阻止 β -catenin 降解, 继而 β -catenin 转入核内与 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子(T-Cell Factor/Lymphoid Enhancing Factor, TCF/LEF)相互作用, 从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 最终活化下游靶基因的表达[17]。类似于 EGFR, Wnt/ β -catenin 的异常激活可以促进癌细胞增殖和抑制细胞凋亡, 同时影响细胞的迁移和侵袭能力, 因此参与 SCLC 进程。

除此之外, 转化生长因子- β (TGF- β)信号通路在 SCLC 肝转移中也发挥重要作用。TGF- β 可以通过 SMAD 蛋白家族调控细胞的迁移和侵袭, 同时还涉及肿瘤微环境的调节和免疫逃逸机制[18]。

3.2. 基因表达的变化

SCLC 肝转移中的分子机制还涉及到一系列基因表达的变化。这些变化反映了肿瘤细胞在遗传层面的调控, 对肿瘤的发展和转移具有深远的影响。SCLC 肝转移涉及基因表达主要包括 TP53、RB1、MYC 家族基因及非编码 RNA 调节等[19], 具体如下:

TP53 和 RB1 基因突变、失活等病理性改变在 SCLC 肝转移中是常见的遗传事件, 这些基因的突变或失活与肿瘤细胞的无限增殖能力和抗凋亡特性异常提升密切相关。TP53 基因的突变会导致细胞周期检查点的失效[19] [20] [21], 而 RB1 基因的失活则会干扰细胞周期的正常进程, 促进癌细胞的无限增殖[2] [20] [22]。MYC 家族基因(包括 c-MYC、N-MYC 和 L-MYC)的过度表达也是 SCLC 肝转移的一个关键分子标志[23]。MYC 基因的过度表达可以促进细胞的快速增殖, 增加细胞代谢活动, 同时也涉及到细胞凋亡的抑制[24] [25]。此外, MYC 基因的过表达还与肿瘤的侵袭性和转移潜能增强有关。

SCLC 肝转移过程中还涉及多种非编码 RNA 的调节, 如 microRNAs 和长非编码 RNA [26] [27]。这些非编码 RNA 通过影响基因的表达和蛋白的翻译, 调控肿瘤细胞的行为, 包括增殖、迁移和侵袭等, 共同参与了 SCLC 肝转移进程。

基因表达变化是 SCLC 肝转移的重要机制之一, 促使 SCLC 肝转移病程实现从微观到宏观的跨越, 对于早期评估 SCLC 病程、采取分子靶向药物治疗及基因治疗等精准治疗、改善患者预后具有重要临床与科研意义, 因此深入研究这些分子机制将为 SCLC 的诊断、治疗和预后评估提供重要的分子生物学依据。

4. 预测小细胞肺癌肝转移的生物标志物

4.1. 循环肿瘤细胞(CTCs)

循环肿瘤细胞(CTCs)是从原发肿瘤脱落进入血液循环的癌细胞, 被认为是肿瘤转移过程中的关键环节[28]。在小细胞肺癌(SCLC)的诊断和预后评估中, CTCs 的检测具有重要价值。在 SCLC 中, CTCs 的数量与患者的预后密切相关。研究表明, CTCs 数量较多的 SCLC 患者往往预后较差, 肝转移的风险也相对较高[29]。因此, CTCs 的数量可以作为判断 SCLC 肝转移风险和预后的一个重要指标。

除了数量外, CTCs 的生物学特性, 如表面标志物的表达[30]、基因突变[31]和表观遗传特征[32], 也为 SCLC 的研究提供了重要信息。例如, 某些特定的基因突变或表面标志物的表达模式可能与 SCLC 的侵袭性和转移潜能相关。因此, 通过分析 CTCs 的这些特性, 可以更深入地了解 SCLC 肝转移的机制, 并为个体化治疗提供依据。

4.2. 血清标志物

血清标志物是指通过血液检测, 对特定疾病状态或生理过程相关的分子进行人为量化, 在 SCLC 肝转移的监测中, 血清标志物提供了一种非侵入性的检测方法, 其作用在小细胞肺癌(SCLC)的诊断和预后评估中日益凸显。

常见的 SCLC 相关血清标志物包括神经特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、细胞角蛋白片段(Cyfra21-1)等[33]。NSE 和 ProGRP 的水平升高与 SCLC 的侵袭性和转移潜能相关, Cyfra21-1 主要分布于单层和复层上皮肿瘤细胞的胞浆内, 当肿瘤细胞死亡时, 它以溶解片段的形式释放入血清中, 因此 SCLC 相关血清标志物可以作为评估肝转移风险的生物标志物, 与肿瘤负担、疾病进展和预后密切相关。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 更多新型血清标志物被发现。例如, 某些特定的 microRNAs [34]和循环肿瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA) [35]在 SCLC 中的表达模式与肝转移密切相关, 可

能成为未来 SCLC 诊断和预后评估的新型生物标志物。

总体来说, 血清标志物的研究不仅对于 SCLC 肝转移的早期诊断和预后评估具有重要意义, 而且对于指导临床治疗决策提供了重要的生物学信息。随着研究的深入, 预计将有更多新型血清标志物被发现和应用。

5. 治疗策略与未来研究方向

5.1. 当前治疗方法

小细胞肺癌(SCLC)的治疗策略主要包括化疗、放疗以及近近年新兴的靶向治疗和免疫治疗[36]。由于 SCLC 的高度恶性和快速转移特性, 综合治疗方法对于提高患者生存率和生活质量尤为重要。

目前来说, 化疗仍是 SCLC 治疗的主要手段[37] [38]。SCLC 常用的化疗药物包括顺铂、依托泊苷等, 这些药物可以有效抑制肿瘤细胞的增殖, 但同时也伴随着较强的毒副作用。对于有肝转移的 SCLC 患者, 化疗方案可能需要根据患者的具体情况进行调整。放疗在 SCLC 的治疗中主要用于控制原发肿瘤和预防脑转移。对于部分患者, 放疗可以有效缓解症状, 改善生活质量。

靶向治疗和免疫治疗是 SCLC 治疗的新兴方向[39] [40]。靶向治疗主要针对特定的分子标志物进行, 例如针对 EGFR、ALK 等基因突变的治疗, 而免疫治疗则是通过激活患者自身的免疫系统来攻击癌细胞, 如 PD-1/PD-L1 抑制剂。

总体来说, 当前的 SCLC 治疗策略在提高短期生存率方面取得了一定成效, 但由于肿瘤的高复发性和耐药性, 长期生存率依然不高。

5.2. 未来研究展望

未来小细胞肺癌(SCLC)的研究将集中在更为精准的治疗方法、新型药物的开发以及对肿瘤微环境的深入理解上。在精准医疗方面, 基因组学和蛋白质组学的快速发展将有助于识别更多与 SCLC 发展相关的分子标志物, 通过对这些分子标志物的深入研究, 可以开发出更加针对性的治疗方案, 提高治疗效果的同时减少毒副作用。

新型药物的开发是 SCLC 治疗研究的另一重要方向。随着对 SCLC 分子机制的进一步了解, 可以发现更多的治疗靶点, 从而开发出新的药物。例如, 针对特定信号通路的小分子抑制剂或者针对肿瘤微环境中关键因子的抗体药物。

此外, 对肿瘤微环境的研究也是未来 SCLC 研究的重要内容。肿瘤微环境中的细胞间相互作用、免疫逃逸机制等是影响肿瘤发展和治疗效果的关键因素。通过深入研究这些机制, 可以为 SCLC 的治疗提供新的策略。

总之, 未来 SCLC 的研究将更加注重个体化治疗方案的开发, 以及新型治疗药物和策略的探索。通过这些努力, 有望显著提高 SCLC 患者的生存率和生活质量。

6. 结语

本文综述了小细胞肺癌(SCLC)肝转移的机制及其预测指标的最新研究进展。通过深入分析 SCLC 肝转移的生物学基础、分子机制, 以及相关生物标志物的研究现状, 本文揭示了 SCLC 肝转移复杂的病理生理过程, 对当前治疗方法进行梳理并对未来研究方向进行了展望, 目的在于为 SCLC 的临床治疗和未来研究提供新思路 and 策略。随着科学技术的进步和深入研究, SCLC 肝转移的研究正逐渐揭开其复杂的分子和细胞机制, 未来有望在 SCLC 的早期诊断、治疗和预后评估方面取得更大的进展, 从而显著提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Mbijer, J.J., Leonetti, A., Airò, G., *et al.* (2022) Small Cell Lung Cancer: Novel Treatments beyond Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 376-385. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.05.004>
- [2] 陈东方. 广泛期小细胞肺癌基因突变与预后的关系[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [3] Megyesfalvi, Z., Gay, C.M., Popper, H., *et al.* (2023) Clinical Insights into Small Cell Lung Cancer: Tumor Heterogeneity, Diagnosis, Therapy, and Future Directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 620-652. <https://doi.org/10.3322/caac.21785>
- [4] Megyesfalvi, Z., Tallosy, B., Pipek, O., *et al.* (2021) The Landscape of Small Cell Lung Cancer Metastases: Organ Specificity and Timing. *Thoracic Cancer*, **12**, 914-923. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13854>
- [5] Ko, J., Winslow, M.M. and Sage, J. (2021) Mechanisms of Small Cell Lung Cancer Metastasis. *EMBO Molecular Medicine*, **13**, e13122. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013122>
- [6] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [7] Vitale, I., Manic, G., Coussens, L.M., *et al.* (2019) Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. *Cell Metabolism*, **30**, 36-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.001>
- [8] Niu, X., Chen, L., Li, Y., *et al.* (2022) Ferroptosis, Necroptosis, and Pyroptosis in the Tumor Microenvironment: Perspectives for Immunotherapy of SCLC. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.009>
- [9] Li, T. and Qiao, T. (2022) Unraveling Tumor Microenvironment of Small-Cell Lung Cancer: Implications for Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.09.005>
- [10] Petty, W.J. and Paz-Ares, L. (2023) Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology*, **9**, 419-429. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5631>
- [11] Yin, X., Li, Y., Wang, H., *et al.* (2022) Small Cell Lung Cancer Transformation: From Pathogenesis to Treatment. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 595-606. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.006>
- [12] Chan, J.M., Quintanal-Villalonga, Á., Gao, V.R., *et al.* (2021) Signatures of Plasticity, Metastasis, and Immunosuppression in An Atlas of Human Small Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*, **39**, 1479-1496. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.008>
- [13] Tungsukruthai, S., Sritularak, B. and Chanvorachote, P. (2017) Cycloartobioxanthone Inhibits Migration and Invasion of Lung Cancer Cells. *Anticancer Research*, **37**, 6311-6319.
- [14] Liang, H., Zhang, L., Zhao, X., *et al.* (2023) The Therapeutic Potential of Exosomes in Lung Cancer. *Cellular Oncology*, **46**, 1181-1212. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00815-8>
- [15] Yuan, M., Zhao, Y., Arkenau, H.T., *et al.* (2022) Signal Pathways and Precision Therapy of Small-Cell Lung Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01013-y>
- [16] Marcoux, N., Gettinger, S.N., O’Kane, G., *et al.* (2019) EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 278-285. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01585>
- [17] Pan, J., Fang, S., Tian, H., *et al.* (2020) LncRNA JPX/MiR-33a-5p/Twist1 Axis Regulates Tumorigenesis and Metastasis of Lung Cancer by Activating Wnt/ β -Catenin Signaling. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1133-9>
- [18] Li, D., Tong, Q., Lian, Y., *et al.* (2021) Inhibition of LncRNA KCNQ1OT1 Improves Apoptosis and Chemotherapy Drug Response in Small Cell Lung Cancer by TGF- β 1 Mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cancer Research and Treatment*, **53**, 1042-1056. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.1208>
- [19] Rudin, C.M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., *et al.* (2021) Small-Cell Lung Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
- [20] George, J., Lim, J.S., Jang, S.J., *et al.* (2015) Comprehensive Genomic Profiles of Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **524**, 47-53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>
- [21] Sivakumar, S., Moore, J.A., Montesion, M., *et al.* (2023) Integrative Analysis of a Large Real-World Cohort of Small Cell Lung Cancer Identifies Distinct Genetic Subtypes and Insights into Histologic Transformation. *Cancer Discovery*, **13**, 1572-1591. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0620>
- [22] Febres-Aldana, C.A., Chang, J.C., Ptashkin, R., *et al.* (2022) Rb Tumor Suppressor in Small Cell Lung Cancer: Combined Genomic and IHC Analysis with a Description of a Distinct Rb-Proficient Subset. *Clinical Cancer Research*, **28**, 4702-4713. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1115>
- [23] Ireland, A.S., Micinski, A.M., Kastner, D.W., *et al.* (2020) MYC Drives Temporal Evolution of Small Cell Lung Can-

- cer Subtypes by Reprogramming Neuroendocrine Fate. *Cancer Cell*, **38**, 60-78. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.05.001>
- [24] Pongor, L.S., Schultz, C.W., Rinaldi, L., et al. (2023) Extrachromosomal DNA Amplification Contributes to Small Cell Lung Cancer Heterogeneity and Is Associated with Worse Outcomes. *Cancer Discovery*, **13**, 928-949. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0796>
- [25] Wang, L., Chen, C., Song, Z., et al. (2022) EZH2 Depletion Potentiates MYC Degradation Inhibiting Neuroblastoma and Small Cell Carcinoma Tumor Formation. *Nature Communications*, **13**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27609-6>
- [26] Yin, X., Yang, J., Wang, H., et al. (2022) Non-Coding Genome in Small Cell Lung Cancer between Theoretical View and Clinical Applications. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 237-250. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.024>
- [27] Ghafouri-Fard, S., Shoorei, H., Branicki, W., et al. (2020) Non-Coding RNA Profile in Lung Cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, **114**, Article ID: 104411. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104411>
- [28] Hamilton, G. and Rath, B. (2015) Smoking, Inflammation and Small Cell Lung Cancer: Recent Developments. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **165**, 379-386. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0381-6>
- [29] Rath, B., Plangger, A., Klameth, L., et al. (2023) Small Cell Lung Cancer: Circulating Tumor Cell Lines and Expression of Mediators of Angiogenesis and Coagulation. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, **4**, 355-365. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00139>
- [30] Zheng, Y., Wang, L., Yin, L., et al. (2022) Lung Cancer Stem Cell Markers as Therapeutic Targets: An Update on Signaling Pathways and Therapies. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 873994. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.873994>
- [31] Lim, J.S., Ibaseta, A., Fischer, M.M., et al. (2017) Intratumoural Heterogeneity Generated by Notch Signalling Promotes Small-Cell Lung Cancer. *Nature*, **545**, 360-364. <https://doi.org/10.1038/nature22323>
- [32] Schneider, B.J. and Kalemkerian, G.P. (2016) Personalized Therapy of Small Cell Lung Cancer. In: Ahmad, A. and Gadgeel, S., Eds., *Lung Cancer and Personalized Medicine: Novel Therapies and Clinical Management*, Springer, Cham, 149-174. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24932-2_9
- [33] Plaja, A., Moran, T., Carcereny, E., et al. (2021) Small-Cell Lung Cancer Long-Term Survivor Patients: How to Find a Needle in a Haystack? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13508. <https://doi.org/10.3390/ijms222413508>
- [34] Khan, P., Siddiqui, J.A., Kshirsagar, P.G., et al. (2023) MicroRNA-1 Attenuates the Growth and Metastasis of Small Cell Lung Cancer through CXCR4/FOXO1/RRM2 Axis. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01695-6>
- [35] Pellini, B. and Chaudhuri, A.A. (2023) CtDNA Monitoring for Small Cell Lung Cancer: Ready for Prime Time? *Clinical Cancer Research*, **29**, 2176-2178. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0420>
- [36] Wang, Y., Zou, S., Zhao, Z., et al. (2020) New Insights into Small-Cell Lung Cancer Development and Therapy. *Cell Biology International*, **44**, 1564-1576. <https://doi.org/10.1002/cbin.11359>
- [37] Bogart, J.A., Waqar, S.N. and Mix, M.D. (2022) Radiation and Systemic Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 661-670. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01639>
- [38] Yang, S., Zhang, Z. and Wang, Q. (2019) Emerging Therapies for Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>
- [39] Zugazagoitia, J. and Paz-Ares, L. (2022) Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 671-680. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01881>
- [40] Wang, W.Z., Shulman, A., Amann, J.M., et al. (2022) Small Cell Lung Cancer: Subtypes and Therapeutic Implications. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 543-554. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.04.001>