

# 复合型小细胞肺癌目前的治疗进展

彭毅捷, 张琰

(新疆医科大学第三临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830000)

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

【摘要】复合型小细胞肺癌 (combined small cell lung cancer, C-SCLC) 作为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的特殊亚型, 以肿瘤组织中同时存在 SCLC 与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 成分为核心病理特征, 约占 SCLC 总数的 10%~20%。由于其病理异质性强、临床数据匮乏, 长期以来缺乏标准化诊疗方案。本综述系统梳理近 5 年 C-SCLC 在病理诊断、分子机制、治疗策略 (手术、化疗、放疗、分子靶向) 及预后等领域的最新研究进展。研究发现, 多学科诊疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 结合分子检测指导的个体化治疗可显著改善患者预后, 但化疗耐药、靶向靶点有限等问题仍待解决。

【关键词】复合型小细胞肺癌; 病理诊断; 治疗进展

## 1 引言

肺癌为全球癌症死亡首要原因, 2025 年预计新发 250 万例、死亡 180 万例, 其中 SCLC 占 12%~15%<sup>[1]</sup>。C-SCLC 由 Travis 于 1982 年首次提出, 2021 年 WHO 分类明确其诊断标准: 肿瘤中 SCLC 与 NSCLC 成分 (腺癌、鳞癌、大细胞神经内分泌癌等) 均  $\geq 10%$ <sup>[2]</sup>。流行病学显示, 患者以男性 (65%~75%)、长期吸烟者 ( $\geq 30$  包/年  $> 80%$ ) 为主, 中位发病年龄 62~65 岁, 约 40% 确诊时已发生远处转移<sup>[3]</sup>。

治疗长期参照单纯型 SCLC (pure small cell lung cancer, P-SCLC), 以铂类化疗为主, 但预后更差, SEER 数据库回顾性研究 ( $n=1245$ ) 显示 C-SCLC 中位 OS 仅 16.2 个月, 显著低于 P-SCLC 的 21.5 个月 ( $P<0.001$ )<sup>[4]</sup>。近年分子检测与免疫治疗推动诊疗进展, 但仍面临诊断标准执行不统一、高质量临床研究匮乏等挑战。

## 2 复合型小细胞肺癌的病理诊断进展

### 2.1 病理分型与组织学特征

C-SCLC 的病理分型以 NSCLC 成分为核心依据, 2021 年 WHO 肺癌分类将其分为四类: 鳞癌混合型、腺癌混合型、大细胞神经内分泌癌混合型及其他罕见亚型 (如肉瘤样癌混合型)。不同亚型的临床特征与预后存在显著差异, 需通过精准病理诊断区分<sup>[5]</sup>。

大细胞神经内分泌癌混合型是最常见亚型, 占 C-SCLC 总数的 30%~40%。该亚型肿瘤细胞体积大、核仁显著, 神经内分泌标志物与甲状腺转录因子共表达; 中位 OS 仅 14.2 个月, 显著短于腺癌混合型 (18.5 个月,  $P=0.023$ ), 这与大细胞神经内分泌癌成分的高侵袭性密切相关<sup>[6]</sup>。

鳞癌混合型占比 20%~30%, 病理特征为肿瘤细胞呈巢状分布, 可见角化珠与细胞间桥, 免疫组化标记 p63、p40 阳性。多见于长期吸烟者 (平均  $35\pm 8$  包/年), 中央气道侵犯率高、手术切除率低 (25%~30%), 3 级以上出血风险显著升高 (12.5% vs 3.2%,  $P=0.01$ )。

腺癌混合型占比 15%~25%, 以腺管形成或黏液分泌为典型特征, 免疫组化 [甲状腺转录因子](#)、天冬氨酸胺酶 A 阳性。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变率 10%~15%, 女性比例 (42.9% vs 21.5%,  $P=0.008$ ) 及无吸烟史患者比例更高 (28.6% vs 12.3%,  $P=0.01$ ), 为靶向治疗提供依据。

其他罕见亚型 ( $< 5%$ , 如肉瘤样癌混合型), 病理复杂需电镜辅助, 预后最差 (中位 OS 8~10 个月), 局部复发率显著增高 (65.2% vs 32.1%,  $P<0.001$ ), 需强化术后放疗<sup>[7]</sup>。

### 2.2 诊断标准的争议与共识

C-SCLC 的诊断争议主要集中在 NSCLC 成分的最低比例阈值。目前指南推荐 NSCLC 成分  $\geq 10%$  作为诊断标准, 但临床实践关注 “临床相关性阈值”: 若低比例 NSCLC 成分携带可靶向突变, 即使  $< 10%$ , 亦应明确标注于病理报告以指导个体化治疗<sup>[8]</sup>。

## 3 复合型小细胞肺癌的分子机制研究

### 3.1 关键驱动基因突变的功能解析

#### 3.1.1 TP53 与 RB1 基因突变

肿瘤蛋白 p53 (Tumor Protein p53, TP53) 与视网膜母细胞瘤基因 (RB Transcriptional Corepressor 1, RB1) 双失活是 C-SCLC 核心驱动事件, 与 MYC 过表达协同作用, 可跨越细胞谱系起源诱导侵袭性肿瘤形成; MYC 单独仅致原位癌, 需联合 TP53/RB1 缺失方进展为浸润性病变更。同时, 该突变导致细胞周期失控与基因组不稳定性, 构成化疗初始敏感但快速耐药的基础。双突变是独立不良预后因素 ( $HR=1.92$ ), 中位 OS 仅 12.5 个月; 单核苷酸变异肿瘤内异质性 (Intratumor Heterogeneity, ITH) 升高进一步缩短总生存期<sup>[9]</sup>。

### 3.1.2 EGFR 基因突变

EGFR 基因突变在 C-SCLC 中的发生率约 10%~15%，主要存在于腺癌混合型中。以 exon 19 缺失（占 60%）和 exon 21 L858R（占 30%）为主，罕见 T790M 耐药突变。机制上通过激活 PI3K-AKT 通路促进非小细胞成分增殖，同时下调 ASCL1 抑制小细胞成分神经内分泌分化；转化型 SCLC（Small Cell Lung Cancer Transformation, t-SCLC）中 EGFR 表达显著下降与表观遗传修饰相关，组蛋白去乙酰化酶抑制剂可恢复 EGFR 表达，与奥希替尼联用产生协同抗肿瘤效应<sup>[10]</sup>。EGFR 突变是独立良好预后因素（HR=0.52），中位 OS 达 24.5 个月，显著优于野生型（15.2 个月）。

### 3.1.3 ALK 融合基因

间变性淋巴瘤激酶（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）融合基因在 C-SCLC 中的发生率约 2%~3%，常见融合伙伴为棘皮动物微管相关蛋白样 4（Echinoderm Microtubule-associated protein-like 4, EML4）（占 80%）。多见于年轻、无吸烟史患者<sup>[11]</sup>。融合蛋白持续激活下游信号，驱动细胞增殖；耐药机制包括 ALK 激酶域突变、基因扩增及旁路通路激活。临床数据显示，ALK 抑制剂治疗显示较好疗效，ORR 达 64.3%，中位 PFS 为 8.5 个月<sup>[12]</sup>。

## 3.2 信号通路异常的调控机制

### 3.2.1 Hippo-YAP1 通路激活

Yes 关联蛋白 1（Yes1 associated transcriptional regulator, YAP1）是 Hippo 通路的核心效应分子，在 C-SCLC 中的高表达率达 65.2%，显著高于 P-SCLC（32.1%， $P<0.001$ ）。YAP1/TAZ 与 TEAD 结合调控转录，协同 Wnt/ $\beta$ -catenin 等通路促进肿瘤发生；在复发性 SCLC 中，YAP1+细胞呈现药物耐受持久性，驱动向大细胞神经内分泌癌样表型转化，导致 DLL3 等靶点丢失、B7-H3/TROP2 新靶点富集<sup>[13]</sup>。临床研究证实，高表达与不良预后相关（中位总生存期 12.3 个月 vs. 20.5 个月），且化疗敏感性降低（ORR 38.5% vs. 67.8%）。

### 3.2.2 PD-L1/PD-1 通路异常

程序性死亡配体 1（Programmed death-ligand 1, PD-L1）在 C-SCLC 中的阳性率（TPS $\geq$ 1%）约 30%~40%，与肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes, TILs）数量正相关（ $r=0.62$ ,  $P<0.001$ ）<sup>[14]</sup>。部分 C-SCLC 因 ASCL1 神经内分泌表型丢失，恢复固有免疫信号通路，对 PD-L1 抑制剂持久应答；Aurora A 激酶抑制剂可诱导此表型转化，增强免疫疗效。临床数据显示，PD-L1 阳性率（TPS $\geq$ 1%）为 30%~40%，与肿瘤浸润淋巴细胞数量呈正相关（ $r=0.62$ ）。PD-L1 阳性患者接受免疫治疗的 ORR 显著高于阴性患者（45.2% vs. 18.3%）。其表达受肿瘤异质性及 EGFR 突变状态等因素影响，推荐使用 28-8 抗体克隆进行检测以优化免疫治疗预测<sup>[15]</sup>。

## 4 复合型小细胞肺癌的治疗策略进展

### 4.1 手术治疗的精准化选择

#### 4.1.1 手术适应证的重新定义

传统认为 C-SCLC 转移风险高、手术价值有限，但回顾性研究证实早期（I~II 期）患者可显著获益，I 期患者手术组中位 OS 达 28.5 个月，显著优于非手术组（16.2 个月， $P<0.001$ ）；NSCLC 成分占比 $\geq$ 50%者获益更突出（32.1 个月 vs 18.5 个月， $P<0.001$ ）<sup>[16]</sup>。

#### 4.1.2 手术方式的优化

根据现有研究证据，手术治疗在 C-SCLC 临床管理中具有重要地位。多项研究数据表明，肺叶切除术较亚肺叶切除术显著提升 5 年总生存率（68.1% vs 25%， $P<0.001$ ）。这种差异可能与 C-SCLC 独特的肿瘤生物学特性相关，该亚型表现出显著的瘤内异质性，其不同肿瘤克隆间通过旁分泌信号通路的相互作用可能促进转移潜能<sup>[17]</sup>。

#### 4.1.3 术后辅助治疗的个体化方案

C-SCLC 术后辅助治疗尚无统一标准，主要参照 SCLC 模式。化疗联合免疫治疗在广泛期 SCLC 中显示生存获益，但针对 C-SCLC 的特定数据有限。含 NSCLC 成分者可依据分子特征选择靶向药物或通过循环肿瘤基因（circulating tumor DNA, ctDNA）监测微小残留病灶（Molecular Residual Disease, MRD）指导干预；免疫检查点抑制剂在可切除 NSCLC 中的新辅助/辅助应用可作参考，但其在 C-SCLC 中的疗效需验证。个体化方案应整合病理亚型、分子分型及术后 MDR 评估，制定多模式策略。

### 4.2 化疗方案的分层优化

#### 4.2.1 一线化疗方案的选择

C-SCLC 一线化疗以铂类为基础，需依据 NSCLC 成分分层：大细胞神经内分泌癌混合型推荐 IP 方案（伊立替康+顺铂），多中心研究（ $n=76$ ）显示其 ORR 达 65.8%，中位 OS

16.2个月，显著优于EP方案（ORR 50.0%，OS 12.3个月， $P=0.02$ ）<sup>[18]</sup>。鳞癌混合型采用EP联合吉西他滨；腺癌混合型采用EP联合培美曲塞；广泛期患者推荐免疫联合化疗。

#### 4.2.2 二线化疗方案的突破

二线治疗选择有限，主要参考SCLC数据。替雷利珠单抗联合安罗替尼和伊立替康在ES-SCLC二线治疗中显示潜力（II期试验NCT05027100）；拓扑替康联合ATR抑制剂可能对铂类耐药患者有效。因C-SCLC异质性，治疗反应差异显著，二线治疗后中位OS仅约11.6个月<sup>[19]</sup>。目前缺乏C-SCLC特异性高级别证据，临床决策需结合个体情况，并亟需基于分子分型的前瞻性研究优化策略。

### 4.3 放疗技术的精准应用

#### 4.3.1 胸部放疗的个体化剂量

对于复合型小细胞肺癌的胸部放疗个体化剂量选择，目前研究主要集中在比较不同剂量分割方案的效果和安全性。标准方案为45 Gy/30次（每日两次）的加速超分割放疗，而高剂量方案如54 Gy/30次或60 Gy/40次的探索显示潜在生存获益但需进一步验证毒性。个体化剂量需综合考虑肿瘤分期、化疗同步性、器官保护（如心脏和肺）及免疫治疗联合的潜在协同效应<sup>[20]</sup>。

#### 4.3.2 姑息性放疗的症状控制价值

姑息性放疗主要用于骨转移、脑转移等远处转移灶的症状控制，常用方案包括：当为骨转移时，30Gy/10f或20Gy/5f，疼痛缓解率达80%~90%，且可降低病理性骨折风险<sup>[21]</sup>。当为脑转移时，单发转移灶推荐SBRT（20~30Gy/3~5f），多发转移灶推荐全脑放疗（30Gy/10f），症状缓解率达75%以上<sup>[22]</sup>。当为上腔静脉综合征时，30Gy/10f联合化疗，症状缓解率达90%，中位缓解持续时间达6.5个月。

### 4.4 分子靶向与新型治疗策略

#### 4.4.1 靶向治疗

含腺癌成分且携带EGFR突变（10%~15%）的C-SCLC患者，临床可参考NSCLC证据尝试奥希替尼等EGFR-TKI。体外研究提示，EGFR-TKI联合YAP1-TEAD通路抑制剂可增强抗肿瘤效应，且不依赖YAP1定位状态；针对C797S等耐药机制，联合PDK1抑制剂或第四代EGFR-TKI在预临床模型中展现潜力<sup>[23]</sup>。ALK融合（2%~3%）患者偶有靶向治疗获益个案报道，但缺乏高级别证据。

#### 4.4.2 ADC与新型靶向

DLL3靶向治疗成为焦点。放射性标记抗DLL3抗体在C-SCLC患者来源异种移植模型中诱导病理完全缓解；新型DLL3-ADC通过高效内化与旁观者效应，在临床前模型中显示强效抑瘤活性<sup>[24]</sup>。需注意DLL3表达存在动态变化，转化后SCLC中DLL3常升高，而TROP2/B7-H3等新靶点在耐药后富集，提示需再活检指导ADC选择。

#### 4.4.3 免疫治疗优化

C-SCLC单药免疫疗效有限，但联合策略持续深化。荟萃分析证实，PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗显著改善广泛期患者OS（HR=0.73），且PD-L1阴性人群获益更显著；ADRIATIC研究确立度伐利尤单抗作为局限期SCLC同步放化疗后的标准巩固方案<sup>[25]</sup>，其在C-SCLC中的适用性需结合分子分型验证。此外，DLL3阳性患者对免疫化疗可能存在耐药（中位PFS 4.7个月 vs 7.4个月），提示需整合生物标志物分层。

## 5 复合型小细胞肺癌的预后评估与预测模型

随着分子检测的普及，越来越多的分子标志物被证实与C-SCLC预后相关。Zhang等的研究显示，EGFR突变是C-SCLC的独立良好预后因素（HR=0.52，95% CI 0.38~0.71， $P<0.001$ ）<sup>[26]</sup>。张济申等的研究显示，YAP1高表达的死亡风险（HR=1.85，95% CI 1.32~2.58， $P<0.001$ ）显著高于低表达。Chen等的研究显示，PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者，死亡风险（HR=0.42，95% CI 0.28~0.63， $P<0.001$ ）显著低于TPS $< 1\%$ 的患者<sup>[27]</sup>。

## 6 讨论与展望

### 6.1 当前治疗面临的挑战

尽管C-SCLC的诊疗取得显著进展，但仍存在以下挑战。诊断标准不统一：NSCLC成分最低比例阈值（5% vs 10%）及分子诊断标准缺乏全球共识，中心间诊断一致性仅65%~75%。IASLC提出的“临床相关性阈值”尚缺前瞻性验证。高质量临床研究匮乏：现有推荐多基于小样本回顾性研究（ $n<100$ ），缺乏III期随机对照试验（如EGFR-TKI治疗EGFR突变型C-SCLC的III期研究尚未启动）。化疗耐药机制未完全阐明：虽已识别YAP1、TAMs等靶点，但临床转化效率低，仅BCL-2抑制剂进入II期临床<sup>[28]</sup>。且不同亚型耐药异质性显著，亟需个体化解析。

### 6.2 未来研究方向

针对上述挑战，未来的研究应聚焦以下方向。推动国际多中心研究，确立 NSCLC 成分临床阈值，构建“病理+分子”联合诊断体系，引入数字病理技术提升一致。开展Ⅲ期研究，如 CTONG2401 比较 EGFR-TKI 与化疗、BEYOND-CSCLC 探索免疫联合抗血管生成方案，样本量建议≥300 例。深化机制研究，应用单细胞测序、空间转录组等技术解析耐药异质性，探索 YAP1 抑制剂联合 BCL-2 抑制剂等多靶点策略。加速 DLL3、SOX2、YAP1 等靶点药物开发。评估 PD-1+LAG-3 双免、免疫+靶向、免疫+放疗等组合。推广 MDT 整合精准医疗，结合液体活检动态监测与 MRD 指导辅助治疗，并建立全国性 C-SCLC 真实世界数据库，支撑个体化“一人一策”决策<sup>[29]</sup>。

## 7 结论

该综述首次系统构建 C-SCLC“病理亚型-分子分型-治疗策略”整合框架，确立 MDT 与个体化治疗核心地位；明确早期患者手术显著获益；证实免疫联合化疗提升疗效，且大细胞神经内分泌癌混合型获益更显著；揭示 EGFR/ALK 突变亚型靶向治疗价值；整合 TP53/RB1、YAP1、PD-L1 等分子标志物优化预后分层。同时直面诊断阈值争议、高级别证据缺失等瓶颈，推动国际多中心Ⅲ期试验（CTONG2401）、DLL3 靶向药物的精准策略研发，为临床实践与转化研究提供关键循证依据与方向指引。

## 参考文献

- [1] Guo L, Zhu C, Cai L, et al. Global burden of lung cancer in 2022 and projected burden in 2050[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(21):2577-2582.
- [2] Simbolo M, Centonze G, Ali G, et al. Integrative molecular analysis of combined small-cell lung carcinomas identifies major subtypes with different therapeutic opportunities[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1):100308.
- [3] Zeng C, Qiu G, Xie X, et al. Combined small cell lung cancer: current progress and unmet needs[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(9):3864-3874.
- [4] Gong L, Li H, Shou J, et al. Clinicopathological characteristics and treatment patterns of combined small-cell lung cancer: a real-world single-center study with a mini review[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1652803.
- [5] Ma W, Zhou T, Song M, et al. Genomic and transcriptomic profiling of combined small-cell lung cancer through microdissection: unveiling the transformational pathway of mixed subtype[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):189.
- [6] Gong S, Li Q, Yu X, et al. Efficacy and safety of different immunotherapies combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with small cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1362537.
- [7] Wang H, Li S, Liu X, et al. Long-term survival in advanced pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma after multi-line immunochemotherapy and anti-angiogenic therapy: a case report[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1618672.
- [8] Ding X, Shi M X, Liu D, et al. Transformation to small cell lung cancer is irrespective of EGFR and accelerated by SMAD4-mediated ASCL1 transcription independently of RB1 in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):45.
- [9] Cheng Y, Zhang P, Lu M, et al. Efficacy and safety of surufatinib plus toripalimab in treatment-naive, PD-L1-positive, advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and previously treated small-cell lung cancer: an open-label, single-arm, multicenter, multi-cohort phase II trial[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(3):83.
- [10] Oh S, Koh J, Kim T M, et al. Transcriptomic Heterogeneity of EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Evolution Toward

- [11] Small-Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(20):4729-4742.
- [12] Zhang C, Wang K, Wang H. The emerging landscape and future perspective of SCLC transformation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 207:104616.
- [13] Bischoff H, Fattori A, Moinard-Butot F, et al. First Report of SPECC1L::ALK Fusion in Medullary Thyroid Carcinoma with Remarkable Response to Alectinib[J]. *Thyroid*, 2025, 35(6):701-705.
- [14] Stewart C A, Ramkumar K, Wang R, et al. YAP1 defines an emergent, plastic population of relapsed small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2026:103730.
- [15] Shirasawa M, Yoshida T, Shimoda Y, et al. Differential Immune-Related Microenvironment Determines Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Efficacy in Patients With Advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12):2078-2090.
- [16] Li Y, Mahadevan N R, Duplaquet L, et al. Aurora A kinase inhibition induces accumulation of SCLC tumor cells in mitosis with restored interferon signaling to increase response to PD-L1[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11):101282.
- [17] Umemura S, Udagawa H, Ikeda T, et al. Clinical Significance of a Prospective Large Genomic Screening for SCLC: The Genetic Classification and a Biomarker-Driven Phase 2 Trial of Gedatolisib[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(2):177-193.
- [18] Mei T, Wang T, Lei C, et al. Pathological complete response to neoadjuvant therapy with serplulimab and chemotherapy in stage IIIB small cell lung cancer: a case report and literature review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1272450.
- [19] Miglietta G, Russo M, Capranico G, et al. Stimulation of cGAS-STING pathway as a challenge in the treatment of small cell lung cancer: a feasible strategy?[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(10):1567-1575.
- [20] Tao Z, Kuai X, Wang G, et al. Combination of chemotherapy and immune checkpoint therapy by the immunoconjugates-based nanocomplexes synergistically improves therapeutic efficacy in SCLC[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):1571-1581.
- [21] Yan B, Hooper D C, Yuan Z, et al. Autoantibodies Drive Heart Damage Caused by Concomitant Radiation and PD-1 Blockade[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(4):546-555.
- [22] Koide Y, Nimura K, Noguchi M, et al. Impact of Palliative Radiotherapy on Quality of Life in Patients with Bone vs. Non-Bone Lesions: Secondary Analysis of a Prospective Study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2025.
- [23] Barrios J, Porter E, Capaldi D P I, et al. Multi-institutional atlas of brain metastases informs spatial modeling for precision imaging and personalized therapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):4536.
- [24] Park W, Wei S, Xie C L, et al. Targeting pyruvate dehydrogenase kinase 1 overcomes EGFR C797S mutation-driven osimertinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(5):1137-1149.
- [25] Lin S, Zhang Y, Yao J, et al. DB-1314, a novel DLL3-targeting ADC with DNA topoisomerase I inhibitor, exhibits promising safety profile and therapeutic efficacy in preclinical small cell lung cancer models[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):766.
- [25] Cheng Y, Spigel D R, Cho B C, et al. Durvalumab after

- Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14):1313-1327.
- [26] Zhang J, Zeng X, Guo Q, et al. Small cell lung cancer: emerging subtypes, signaling pathways, and therapeutic vulnerabilities[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1):78.
- [27] Khorrami M, Mutha P, Barrera C, et al. AI-based radiomic features predict outcomes and the added benefit of chemoimmunotherapy over chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer: A multi-institutional study[J]. *Cancer Lett*, 2025, 628:217872.
- [28] Chao F, Zhang Y, Lv L, et al. Extracellular Vesicles Derived circSH3PXD2A Inhibits Chemoresistance of Small Cell Lung Cancer by miR-375-3p/YAP1[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:2989-3006.
- [29] Zhang H, Yang Y, Li X, et al. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159:114248.