

2013 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展

卢红阳 综述,蔡菊芬,毛伟敏 审校

(浙江省肿瘤医院,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,
浙江 杭州 310022)

摘要:第 49 届美国临床肿瘤学会(ASCO)年会于 2013 年 5 月 31 日至 6 月 4 日在美国芝加哥召开,该文主要综述此次年会上小细胞肺癌(SCLC)的研究进展,主要包括 SCLC 的一线治疗、维持治疗、分子特征、疗效预测及预后判断等。

主题词:癌,小细胞肺;药物疗法;放射疗法;靶向治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)10-0745-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B001

Advances of Small Cell Lung Cancer in 2013 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting

LU Hong-yang, CAI Jv-fen, MAO Wei-min

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis and Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: The 49th American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting was held in Chicago at May 31 to June 4, 2013. This article reviews the advances of the treatment of small cell lung cancer (SCLC) in 2013 ASCO in aspects such as first-line therapy, maintenance therapy, molecular characteristic, curative effect prediction and prognosis, etc.

Subject words: carcinoma, small cell lung; drug therapy; radiotherapy; targeted therapy

第 49 届美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会于 2013 年 5 月 31 日至 6 月 4 日在美国芝加哥召开。现就本次大会关于小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的研究进展作一介绍。

1 一线治疗

氨柔比星(amrubicin)为新型蒽环霉素类化合物,无明显心脏毒性,在 SCLC 的治疗中显示出了较好

疗效。Sun 等^[1]进行了氨柔比星联合顺铂(AP)方案对照足叶乙甙联合顺铂(EP)方案治疗广泛期 SCLC 的Ⅲ期临床试验。299 例患者被随机分为两组:AP 组 149 例,氨柔比星 40mg/m² d₁₋₃,顺铂 60mg/m² d₁, 3 周为 1 个周期,共 4~6 个周期;EP 组 150 例,足叶乙甙 100mg/m² d₁₋₃,顺铂 80mg/m² d₁, 3 周为 1 个周期,共 4~6 个周期。主要终点指标为总生存期(overall survival, OS),次要终点指标为无进展生存期(progression free survival, PFS)、总有效率(overall response rate, ORR)和安全性。结果显示两组的基线特征均衡,中位 OS 分别为 11.79 个月和 10.28 个月,中位 PFS 分别为 7.13 个月和 6.37 个月,ORR 分别为 69.8%和 57.3%;主要的 3 级及以上不良反应:骨髓衰竭分别为 23.5%和 21.3%,中性粒细胞减少分别为 54.4%和 44.0%,白细胞减少分别为 34.9%和 19.3%。AP 方案治疗广泛期 SCLC 在 OS 上不劣于 EP 方案,不良反

基金项目:国家自然科学基金(81202806);浙江省医药卫生一般研究计划(2012KYB034);浙江省医药卫生平台骨干人才计划(2012RCB004)

通讯作者:毛伟敏,主任医师,教授,博士生导师,硕士;浙江省肿瘤医院胸外科,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号(310022);E-mail:maowm1218@163.com

收稿日期:2013-07-04;**修回日期:**2013-08-23

应可预测和可控,但在实际应用中需高度关注可能出现的严重骨髓抑制等。Lima 等^[2]进行了伊立替康联合顺铂 (IP) 方案与 EP 方案对照治疗广泛期 SCLC 的 Meta 分析,共纳入 7 个研究 2 029 例患者。结果显示 IP 方案提高 OS,日本人群获益最明显,其次为欧洲人群,再次为北美/澳大利亚人群;1 年生生存率两组分别为 40% 和 34% ($P=0.006$);2 年生生存率在日本和欧洲人群有提高,北美人群无差异。Pereira 等^[3]进行了顺铂、吉西他滨联合诺维本 (PGV) 与顺铂和足叶乙甙 (PE) 方案对照一线治疗广泛期 SCLC 的临床研究,2002 年 1 月至 2011 年 1 月来自巴西两个中心共 69 例患者入组,PGV 组 29 例,PE 组 40 例,患者体力状况 (performance status, PS) 评分为 0~1;PE 组:顺铂 80mg/m² d₁,足叶乙甙 100mg/m² d₁₋₃,21d 为 1 个周期,不超过 6 个周期;PGV 组:顺铂 80mg/m² d₁,吉西他滨 1 500mg/m² d₁,诺维本 30mg/m² d₁,21d 为 1 个周期,不超过 6 个周期;PE 组和 PGV 组患者肾上腺转移率分别为 20% 和 0 ($P=0.02$)。结果显示 PGV 组和 PE 组有效率分别为 75.9% 和 65.0% ($P=0.33$);完全缓解率分别为 20.7% 和 7.5% ($P=0.15$);中位 PFS 分别为 6.47 个月和 5.06 个月 ($P=0.37$);中位 OS 分别为 10.94 个月和 9.65 个月 ($P=0.76$);严重的中性粒细胞减少分别为 23.1% 和 57.1% ($P=0.01$);严重呕吐分别为 38.5% 和 17.2% ($P=0.07$);外周神经病变分别为 15.4% 和 5.3% ($P=0.37$),因此三药联合方案未提高疗效,但增加了不良反应的发生率。由此可见广泛期 SCLC 化疗方案中 AP 方案不劣于 EP 方案,IP 方案优于 EP 方案,PGV 三药方案未能超越 EP 方案。目前美国国家综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中未推荐 AP 方案用于 SCLC 的一线化疗,而 IP 方案与 EP 方案一样均可作为广泛期 SCLC 的一线化疗方案,不推荐三药联合方案。

目前对于 SCLC 一线治疗后有效患者推荐行预防性全脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 治疗,老年患者合并症多,是否同样需行 PCI 治疗引起了人们的关注。Eaton 等^[4]对来自 SEER 数据库的年龄 ≥ 70 岁的局限期 SCLC 患者 PCI 情况进行分析,1988~1997 年共有 4 003 例患者,1 103 例患者因 OS 小于 6 个月等原因被排除,1 926 例患者入组,中位年龄 75 岁,138 例患者 (7.2%) 接受 PCI,5

年生生存率 PCI 组为 11.6%,未行 PCI 组为 8.6% ($P=0.03$)。因此对于年龄 ≥ 70 岁的局限期 SCLC 一线治疗后有效患者仍可推荐 PCI 治疗,如对该类患者做前瞻性随机对照研究则能进一步明确 PCI 在老年患者治疗中的价值和意义。

2 维持治疗

SCLC 对化疗或放疗均较敏感,但是易在短期内复发,人们试图通过维持治疗来延长生存、改善预后。Vismodegib 是由瑞士罗氏制药公司驻美国制药厂开发的首个口服、具有高选择性的 Hedgehog 信号通路小分子抑制剂。西妥木单抗 (cixutumumab) 是以胰岛素样生长因子受体-1 (insulin-like growth factor type-1 receptor, IGF-1R) 为靶点的新型单克隆抗体。Belani 等^[5]进行了顺铂联合足叶乙甙 (CE) 方案与 CE 联合 Vismodegib 或 CE 联合西妥木单抗对照治疗广泛期 SCLC 的 II 期临床试验。入组患者为新诊断的广泛期 SCLC, ECOG PS 评分为 0~1, 随机分为 CE 组 (顺铂 75mg/m² d₁, 足叶乙甙 100mg/m² d₁₋₃, 21d 为 1 个周期)、CE 联合 Vismodegib 组 (Vismodegib 150mg 每天口服) 和 CE 联合西妥木单抗组 (西妥木单抗 6mg/kg 每周 1 次, 静脉给药)。联合组疾病稳定以上患者 Vismodegib 或西妥木单抗维持治疗至疾病进展或不能耐受,主要终点指标为 PFS。共 155 例患者接受治疗,136 例患者已经死亡,149 例有 PFS 数据。PS 为 0 患者在 CE 联合 Vismodegib 组比例较高 ($P=0.03$),其余特征 3 组均衡。结果显示中位 PFS 分别为 4.7 个月、4.4 个月和 4.6 个月,中位 OS 分别为 9.1 个月、9.8 个月和 10.1 个月,有效率 (response rate, RR) 分别为 43%、52% 和 49%, 均无统计学差异。CE 联合 Vismodegib 或西妥木单抗治疗广泛期 SCLC 未能延长生存期。

舒尼替尼为多靶点药物,抑制 VEGFR1-3、PDGFR 和 c-kit。Ready 等^[6]进行了舒尼替尼与安慰剂随机对照维持治疗初治的广泛期 SCLC II 期临床试验,入组患者 PS 评分为 0~2,有充足的器官功能,没有出血、高血压或脑转移。经过足叶乙甙联合卡铂或顺铂化疗后无疾病进展患者 1:1 随机分为安慰剂组和舒尼替尼组,舒尼替尼每天 37.5mg 口服直至疾病进展,化疗后有效患者接受 PCI 治疗。144 例患者

入组,85例患者接受维持治疗,安慰剂组41例,舒尼替尼组44例。3级不良反应:舒尼替尼组疲劳19%,中性粒细胞减少7%,血小板减少7%;安慰剂组疲劳5%。4级不良反应:舒尼替尼组胃肠道出血1例,脂肪酶1例;安慰剂组无。两组均无5级不良反应。舒尼替尼和安慰剂维持治疗后的PFS分别为3.8个月和2.3个月($P=0.04$),OS分别为8.8个月和6.7个月($P=0.36$)。安慰剂组疾病进展患者中有17例接受舒尼替尼治疗,在14例可评价患者中10例疾病稳定。舒尼替尼维持治疗不良反应可耐受,能延长PFS,值得进一步研究。

Urakci等^[7]进行了口服足叶乙甙维持治疗经EP方案6个周期化疗的晚期SCLC疗效和安全性分析,患者PS评分为0~1,口服足叶乙甙为50mg/d,连用14d,21d为1个周期,共6个周期,EP方案用法为顺铂75mg/m² d₁,足叶乙甙100mg/m² d₁₋₃。共入组患者51例,男性46例,中位年龄59岁。44例患者EP化疗后疗效达部分缓解,7例患者完全缓解,中性粒细胞减少性发热发生率为17.6%,3~4级不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、神经病变、腹泻、恶心和呕吐的发生率分别为39.2%、9.8%、5.9%、1.9%、3.9%、3.9%和1.9%。6例患者在口服足叶乙甙维持治疗期间出现中性粒细胞减少性发热,3例患者出现3~4级的血小板减少。经过19个月的随访,32例患者疾病进展,29例死亡,中位PFS为11.6个月,中位OS为15.6个月,晚期SCLC经EP化疗后口服足叶乙甙维持治疗是有效而安全的。该研究为非随机对照研究,但为以后足叶乙甙维持治疗的研究提供了重要参考。总之目前对于SCLC维持治疗能否延长生存期尚无定论,采用何种药物或方法维持治疗也有待进一步研究。

3 分子特征

SCLC尚无明确疗效的靶向治疗药物,研究其分子特征有助于寻找新的分子靶点,开发新的靶向药物,并根据特定的分子靶点开展临床研究,最终提高其生存期。Lu等^[8]利用直接测序法检测浙江省肿瘤医院病理科保存的2007~2010年曾行手术治疗的7例混合型SCLC患者9份标本,例6患者含SCLC混合腺癌及单纯腺癌两份标本,例7患者含SCLC

混合腺癌及单纯SCLC两份标本。检测了肿瘤组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)外显子18、19、20和21突变情况,K-ras基因外显子2和密码子12、13突变情况,BRAF基因外显子15突变情况,PIK3CA基因外显子9和20突变情况,PTEN外显子5、6和8突变情况。研究发现2例患者有EGFR外显子18突变(其中例6患者在SCLC混合腺癌及单纯腺癌两份标本均检测到EGFR外显子18突变),1例患者有EGFR外显子19突变(例7单纯SCLC部分),无EGFR外显子20和21突变;1例患者K-ras基因外显子2突变;无BRAF基因外显子15突变(V600E);各1例患者有PTEN外显子6和PIK3CA基因外显子9突变。Lu等^[9]曾对该7例患者进行临床病理特征分析及采用焦磷酸测序法检测EGFR外显子19和21突变,结果显示例7患者SCLC混合腺癌及单纯SCLC两份标本均检测到EGFR外显子19突变,不同检测方法敏感性不同,可能影响其检测结果。因此认为例6和例7两例患者不同成分之间EGFR、K-ras等分子生物学特征相似。

Umemura等^[10]对来自日本的亚裔人群SCLC术后肿瘤组织基因特征进行了综合研究分析,共47例患者,中位年龄67岁,女性17%,所有患者均有吸烟史,病理分期为I、II、III和IV期患者分别为26例、12例、8例和1例。93.6%的患者进行了TP53、RB1和MYC基因检测,其突变率分别为76.6%、42.6%和12.8%;PTEN、CREBBP、EP300、SLIT2、MLL、CCNE1和SOX2基因的突变率分别为4.3%、4.3%、4.3%、4.3%、4.3%、8.5%和2.1%。亚裔人群SCLC基因突变情况与既往报道的非亚裔人群相似。大部分SCLC患者具有吸烟史,EGFR突变非小细胞肺癌酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)获得性耐药后会转变成SCLC。Varghese等^[11]研究了不吸烟SCLC患者的分子特征,利用二代测序技术检测了23例患者肿瘤组织EGFR、K-ras、PIK3CA和ALK等突变情况。女性患者61%,中位年龄64岁,广泛期74%,脑转移22%;初诊时为SCLC的患者占83%,EGFR突变肺癌经过TKI治疗后耐药转化成同样具有EGFR突变的SCLC患者占17%;19例患者为单纯型SCLC,4例患者为混合型SCLC;经检测的5例患者中未检测到ALK重排,经检测的10例

患者中也未检测到 *K-ras* 突变, 1 例初诊时为 SCLC 混合腺癌患者检测到 *EGFR* 突变, 另外 1 例初诊时为单纯型 SCLC 患者检测到 *EGFR* 和 *PIK3CA* 突变。Wakuda 等^[12]研究了 50 例日本 SCLC 患者的分子特征, 采用焦磷酸测序加毛细管电泳检测基因突变 (*EGFR*、*K-ras*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NRA*、*MEK1*、*AKT1*、*PTEN* 和 *Her-2*)、qRT-PCR 检测基因扩增 (*EGFR*、*MET*、*PIK3CA*、*FGFR1* 和 *FGFR2*) 和 RT-PCR 检测 *EML4-ALK* 基因异位。患者中位年龄 70 岁, 男性 82%, 吸烟患者 96%; 局限期和广泛期分别为 56% 和 44%; 单纯型 SCLC 94%, SCLC 混合腺癌 6%; 术后快速冰冻标本 8 例, 石蜡标本 40 例, 胸腔积液 7 例。结果显示 *EGFR* 突变 1 例, *K-ras* 突变 1 例, *PIK3CA* 突变 2 例, *AKT* 突变 1 例, *MET* 扩增 1 例, *PIK3CA* 扩增 6 例, 其中 1 例 SCLC 混合腺癌患者检测到 *EGFR* 和 *K-ras* 突变; 突变与非突变患者在年龄、性别、分期和吸烟状态等均无差异, 突变患者神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平明显高于无突变患者 ($P=0.03$); *PIK3CA* 有可能成为 SCLC 分子靶向治疗的潜在靶点。Kurokawa 等^[13]回顾性收集了 66 例 SCLC 患者, 采用 Scorpion-ARMS 法检测肿瘤组织中 *EGFR* 和 *K-ras* 基因突变, 男性 52 例, 女性 14 例; 中位年龄 68 岁; 局限期 34 例, 广泛期 32 例; 吸烟患者 64 例, 不吸烟患者 2 例。66 例患者检测了 *EGFR* 基因突变, 61 例患者检测了 *K-ras* 基因突变。结果显示 1 例 54 岁女性非小细胞肺癌患者 TKI 治疗耐药后转化为 SCLC 并检测到 *EGFR* 突变, 1 例 SCLC 混合腺癌患者检测到 *K-ras* 突变, 因此认为 SCLC 患者中 *EGFR* 和 *K-ras* 突变较为罕见。由此可见 SCLC 混合腺癌患者易发生 *EGFR* 突变, *EGFR* 突变非小细胞肺癌 TKI 耐药后会转化成同样具有 *EGFR* 突变的 SCLC, SCLC 分子特征的深入研究将为开展靶向治疗研究奠定基础。

4 疗效预测与预后判断

Igawa 等^[14]进行了循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 作为 SCLC 预后因子的研究, 共检测了 30 例化疗或放疗前 SCLC 患者, 每例患者采集 7.5ml 外周血, 结果显示 29 例患者中检测到了 CTCs。CTC 计数 <2 的 22 例患者中位生存期明显长

于 CTC 计数 ≥ 2 的 8 例患者 (14.8 个月 vs 3.9 个月, $P=0.001$), 多因素分析显示 CTC 计数是生存期的独立预后因子。Inanc 等^[15]进行了 SCLC 患者中性粒细胞/淋巴细胞比率 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 与生存期相关性的研究, 200 例患者被随机分为 $NLR < 5$ 和 $NLR \geq 5$ 两组, 患者中位年龄为 56 岁; 男性 181 例, 女性 19 例; 局限期 72 例, 广泛期 128 例; 21 例患者有脑转移; 中位 NLR 为 3.19。结果显示 $NLR \geq 5$ 患者的 OS 短于 $NLR < 5$ 患者 (7 个月 vs 10 个月, $P=0.004$)。NLR 是 SCLC 的重要预后因子, 因外周血检测价格便宜且方便, 容易推广。Go 等^[16]进行了局限期 SCLC 放疗化疗后分期下降的临床意义研究, 共回顾性分析了 1999~2012 年放疗化疗后的 210 例局限期 SCLC。结果显示完全缓解、部分缓解和疾病稳定/疾病进展患者分别为 37.1%、46.2% 和 16.7%, 中位 OS 分别为 47.9 个月、21.8 个月和 11.2 个月 ($P < 0.001$); 放疗化疗后分期下降和分期未下降患者分别为 61.5% 和 38.5%, 中位 OS 分别为 36.5 个月和 14.4 个月 ($P < 0.001$), 在 97 例部分缓解患者中分期下降和分期未变/上升患者中位 OS 分别为 26 个月和 17.7 个月 ($P < 0.021$); 多因素分析显示女性、分期下降、原始 TNM 分期早及 PCI 是独立的预后良好因素。Aix 等^[17]进行了基线、治疗期间 (2 周期含铂化疗后) 和治疗结束时 (6 周期化疗后) PET/CT 的标准化摄取值 (SUV) 作为广泛期 SCLC 预后因子的临床评价, 共 23 例患者, 中位年龄 66.5 岁, 中位 OS 7.9 个月, 中位 PFS 5.3 个月。基线 PS 评分是 OS 和 PFS 的独立预后因子, 年龄与预后无关, 基线 SUV 最大值是 OS 和 PFS 的独立预后因子, 治疗期间及治疗结束后 SUV 值的变化不能预测 OS 和 PFS。但是该研究样本量明显偏少, 其结论应该有待更大样本的研究来确认。以上研究为 SCLC 的疗效预测和预后判断提供了思路及方向, 但因样本量少等原因, 其结论有待进一步验证。

Papadaki 等^[18]进行了 *BRCA1*、*ERCC1*、*ATP7b*、*PKM2*、*TOPO-I*、*TOPO-II A*、*TOPO-II B* 和 *c-myc* 基因表达水平作为 SCLC 接受一线 EP 方案化疗疗效预测的评价, 共有 184 例患者的原发肿瘤组织进行微切割后行实时定量 PCR 检测, 所有患者均进行 EP 方案化疗, 局限期患者联用放疗。患者中位年龄 63 岁, 广泛期 120 例, 乳酸脱氢酶 (LDH) 高于正常

值 75 例,PS 评分 0~1 分为 131 例。局限期 SCLC 患者中 *ERCC1* ($P=0.028$)、*PKM2* ($P=0.046$)、*TOPO-I* ($P=0.008$)、*TOPO-II A* ($P=0.002$) 和 *TOPO-II B* ($P<0.001$) 高表达患者 PFS 短于低表达患者, *ERCC1* ($P=0.014$)、*PKM2* ($P=0.026$)、*TOPO-II A* ($P=0.021$) 和 *TOPO-II B* ($P=0.019$) 高表达患者 OS 短于低表达患者;广泛期 SCLC 患者中,仅有 *TOPO-II B* 高表达与短 OS 相关($P=0.035$);好的基因型(*ERCC1*、*PKM2*、*TOPO-II A* 和 *TOPO-II B* 低表达)无论是局限期还是广泛期 SCLC 均与 PFS 和 OS 的延长相关。*ERCC1*、*PKM2*、*TOPO-II A* 和 *TOPO-II B* 可预测治疗疗效,该研究虽为回顾性研究,但为 SCLC 个体化化疗的前瞻性研究奠定了基础。

5 小 结

随着更多循证医学证据的积累,AP 方案有望被推荐用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗,目前不推荐三药联合方案。PCI 治疗得到了国内外学者的广泛认同,年龄不应作为 PCI 治疗的限制因素也会得到人们的接受。目前尚未有疗效明确且不良反应可耐受的药物被推荐用于 SCLC 的维持治疗,而舒尼替尼用于其维持治疗已经显示出了良好的前景,值得进一步开展临床研究。SCLC 的分子靶向治疗虽未取得突破性进展,但随着分子靶点的进一步研究及相关临床试验的开展,我们有理由相信 SCLC 靶向治疗的合适人群、合适靶点及合适的靶向药物将进一步明确。

参考文献:

- [1] Sun Y, Cheng Y, Hao X, et al. Result of phase III trial of amrubicin/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line treatment for extensive small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7507.
- [2] Lima JPDSN, Sasse AD, Sasse EC, et al. Outcomes of North American, Japanese, and European extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC) patients under irinotecan-platinum or etoposide-platinum therapy: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18534.
- [3] Pereira AAR, Assis RJF, Pereira EC, et al. Cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine(PGV) compared with cisplatin and etoposide(PE) in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer; two Brazilian institution experience [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18548.
- [4] Eaton BR, Marcus DM, Kim S, et al. Prophylactic cranial irradiation in patients ≥ 70 years old with limited stage small cell lung cancer; a surveillance, epidemiology, and end results analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7589.
- [5] Belani CP, Suzanne ED, Rudin CM, et al. Three-arm randomized phase II study of cisplatin and etoposide (CE) versus CE with either vismodegib (V) or cixutumumab (Cx) for patients with extensive stage-small cell lung cancer (ES-SCLC) (ECOG 1508) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7508.
- [6] Ready N, Pang H, Gu L, et al. Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage small cell lung cancer; a randomized, placebo controlled phase II study CALGB 30504 (ALLIANCE) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7506.
- [7] Urakei Z, Kaplan MA, Unal OU, et al. Efficacy and safety of oral etoposide maintenance therapy following cisplatin plus etoposide in advanced small cell lung cancers (Study of the Anatolian Society of Medical Oncology) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18546.
- [8] Lu HY, Ling ZQ, Chen B, et al. Genetic analysis of the separate morphologic components in combined small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7590.
- [9] Lu HY, Mao WM, Cheng QY, et al. Mutation status of epidermal growth factor receptor and clinical features of patients with combined small cell lung cancer who received surgical treatment [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(6): 1288-1292.
- [10] Umemura S, Goto K, Mimaki S, et al. Comprehensive genomic analysis of small cell lung cancer in Asian patients [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7512.
- [11] Varghese AM, Yu HA, Won HH, et al. Small cell lung cancer (SCLC) among patients who are never smokers [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7593.
- [12] Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancers in Japanese patients [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7599.
- [13] Kurokawa K, Matsui T, Ikeda H, et al. Significance of EGFR and KRAS gene mutation in small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18564.
- [14] Igawa S, Sasaki J, Masuda N. Circulating tumor cells as a prognostic factor in patients with small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7592.
- [15] Inanc M, Bozkurt O, Kiziltepe M, et al. The relation between neutrophil lymphocyte ratio and survival in patients with small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18516.
- [16] Go SI, Keam B, Kim TM, et al. Clinical significance of downstaging in patients treated with chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18555.
- [17] Aix SP, Kopp RM, Sepulveda JM, et al. Clinical value of PET/CT's SUV_{max} at baseline, early follow-up, and end of treatment reevaluation as a prognostic factor in small cell lung cancer patients with extended disease [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): e18558.
- [18] Papadaki C, Karachaliou N, Lagoudaki E, et al. Predictive value of BRCA1, ERCC1, ATP7B, PKM2, TOPO-I, TOPO-ii, TOPO-iiB, and c-MYC genes in patients with small cell lung cancer (SCLC) who received first-line therapy with cisplatin and etoposide [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): 7594.