

INVITED REVIEW ARTICLE

## 小細胞肺がん・肺神経内分泌がんにおける分子サブタイプの検討

佐藤 崇<sup>1,2</sup>・猶木克彦<sup>1</sup>

### Exploring Molecular Subtypes of Small-Cell Lung Cancer and Other Pulmonary Neuroendocrine Carcinomas

Takashi Sato<sup>1,2</sup>; Katsuhiko Naoki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kitasato University School of Medicine, Japan; <sup>2</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — Molecular subtypes of small-cell lung cancer have been recently reported to be determined by lineage transcription factors, such as ASCL1, NEUROD1, POU2F3 and YAP1. In parallel with investigations of these neuroendocrine lineage factors, the roles of MYC family transcription factors MYC, MYCL and MYCN in small-cell lung cancer have been explored, and it is suggested that these factors are not just general oncogenes but actually control transcriptional programs determining neuroendocrine differentiation subtypes. In large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung, which is classified as a neuroendocrine carcinoma, similar to small-cell lung cancer, these neuroendocrine lineage factors are expected to play major roles, as in small-cell lung cancer. However, since this histological type is more heterogeneous genetically and molecular-pathologically, further studies concerning the significance of these factors in this context are warranted. The translational implications of molecular subtype classifications, such as differences in drug sensitivities, including to immunotherapy, and heterogeneity/plasticity of the tumor differentiation status related to the subtypes have also been investigated and reported. This review summarizes the recent molecular subtype classifications of lung neuroendocrine carcinomas, spanning from how research has progressed over the years to future perspectives.

(JLCC. 2022;62:286-291)

**KEY WORDS** — Small-cell lung cancer, Large cell neuroendocrine carcinoma, Molecular subtype, Transcription factor, Neuroendocrine differentiation

Corresponding author: Takashi Sato.

**要旨** — 近年、小細胞肺がんの分子サブタイプが ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1 といった細胞系統転写因子によって規定されることが報告されている。また、これら神経内分泌細胞系統因子の検討と併行して、MYC ファミリー転写因子 MYC, MYCL, MYCN の小細胞肺がんにおける役割も探索され、それぞれが単なるがん遺伝子ではなく神経内分泌分化のサブタイプを規定する転写プログラムをコントロールしていることが示唆されている。小細胞肺がんと同じく神経内分泌がんに分類される肺大細胞神経内分泌がんにおいては、小細胞肺がん同様に神経内分泌細胞系統因子の役割が予測されるも

の、この組織型は遺伝学的にも分子病理学的にもより不均一であり、その意義に関してはさらなる研究が望まれる。肺神経内分泌がんにおける分子サブタイプ分類のトランスレショナルな意義も検討され、免疫療法を含む薬剤への感受性の違いやサブタイプに関連した腫瘍の分化状態の多様性・可塑性が報告されている。本稿では、最近の肺神経内分泌がんの分子サブタイプ分類に関し、研究が進んできた経緯から今後の展望までを概説する。

**索引用語** — 小細胞肺がん, 大細胞神経内分泌がん, 分子サブタイプ, 転写因子, 神経内分泌分化

<sup>1</sup>北里大学医学部呼吸器内科学；<sup>2</sup>慶應義塾大学医学部呼吸器内科。

論文責任者：佐藤 崇。

## はじめに

ここ数十年、非小細胞肺癌において特に肺腺がんを中心に、がんの遺伝子変化に基づく分子サブタイプが次々と同定され、それらに基づいた個別化医療が行われるようになってきた。一方、小細胞肺癌においては個別化医療につながるような分子サブタイプを同定する研究は最近までほとんど進んでいなかった。しかし、近年小細胞肺癌の分子サブタイプが ASCL1, NEUROD1, POU2F3 といった細胞系統因子によって規定されることがいくつかの研究により明らかになってきた。<sup>1-3</sup> これら分子サブタイプの分子生物学的特徴、臨床的意義と個別化医療への応用が探索されている。

小細胞肺癌と同じく神経内分泌がんに分類されるが非小細胞肺癌である肺の大細胞神経内分泌がん (LCNEC) という組織型においては、小細胞肺癌に対する治療も非小細胞肺癌に対する治療も行われており、その分子生物学的理解は進んでいない。LCNEC に対しても小細胞肺癌と同様の細胞系統因子でのサブタイプ分類が試みられている。

## 小細胞肺癌細胞株によるサブタイプの検討

1970 年代後半から 1980 年代にかけて、Dr. Minna, Dr. Gazdar らのチームにより多くの小細胞肺癌細胞株が樹立され、その検討から小細胞肺癌細胞株は形態的な分析からクラシカルサブタイプとバリエーションサブタイプに分類されることが示唆された。<sup>4,5</sup> その分類において、クラシカルサブタイプは密な浮遊細胞凝集として成長するが、バリエーションサブタイプは主に大型細胞が緩く接着した凝集として成長し、後者では前者と比較して増殖が速く、いくつかの神経内分泌マーカーの発現が低い、すなわち神経内分泌系の特徴に欠けることが報告された。興味深いのは、バリエーションサブタイプで MYC 遺伝子の増幅が多く認められることを見出していた点である。最近の研究で、MYC および L-MYC, N-MYC を含む MYC ファミリー転写因子の遺伝子増幅や発現が小細胞肺癌のサブタイプと関連していることが報告されてきており、後述する。

## 小細胞肺癌のゲノムプロファイリング

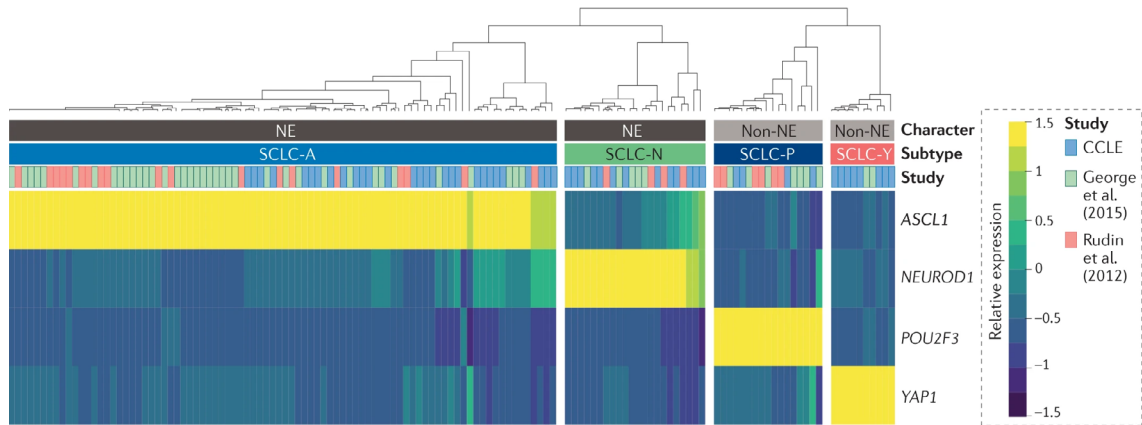
2010 年代に入ると次世代シーケンス技術を用いて各種がんのゲノムプロファイリングが盛んに報告されるようになり、小細胞肺癌においてもヒトの肺腫瘍を用いた比較的大規模な全エクソンシーケンス解析・全ゲノムシーケンス解析が報告された。一つには、幹細胞や扁平上皮がんにおいて本質的な分化制御因子である SOX2 遺伝子の増幅と高発現が小細胞肺癌においても

高頻度で認められ、同遺伝子が重要な役割を果たしていることが示唆された。<sup>6</sup> 一方、小細胞肺癌全般に共通してみられたのは TP53 遺伝子と RB1 遺伝子の不活化であった。<sup>6,8</sup> これは EGFR 遺伝子変異を有する肺腺がんや去勢抵抗性前立腺がんの小細胞肺癌への転化でも認められる現象であり、<sup>9,10</sup> 小細胞肺癌の発生要因において鍵となるイベントと考えられている。また、前述した MYC ファミリー転写因子の遺伝子増幅が相互排他的に高頻度にみられており、それらの小細胞肺癌の転写プログラムにおける役割が示唆された。さらに、NOTCH ファミリー遺伝子の不活化変異も比較的高頻度で見られ、小細胞肺癌において NOTCH パスウェイが腫瘍抑制性に働くことが示唆された。<sup>11</sup> しかし、これに関しては NOTCH ファミリーが神経内分泌分化に対して抑制的に働く分化調整因子であることが他の研究で示唆されている。<sup>12,13</sup>

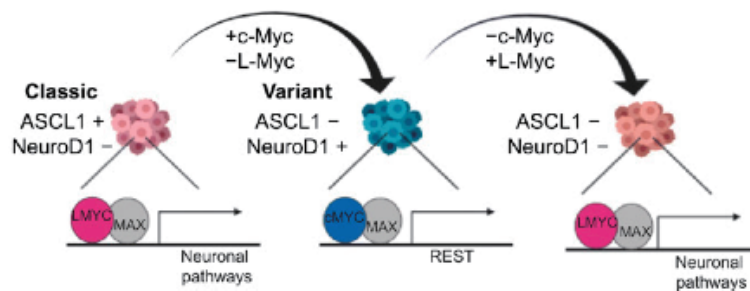
## 小細胞肺癌分子サブタイプを規定するマスター細胞系統因子

小細胞肺癌においては神経内分泌系の細胞系統因子である ASCL1 が腫瘍発生に重要な役割を担うと考えられていたが、<sup>14,15</sup> 細胞株を用いた研究ではクラシカルサブタイプと違ってバリエーションサブタイプでは ASCL1 の発現は低く別の神経系細胞系統因子である NEUROD1 の発現が高いことが報告された。<sup>16</sup> その後、小細胞肺癌細胞株のトランスクリプトーム解析およびエピゲノム解析により、ASCL1 と NEUROD1 が異なった転写プログラムを制御し、小細胞肺癌のサブタイプを規定していることが示唆された。<sup>1</sup>

一方、小細胞肺癌において ASCL1 の発現も NEUROD1 の発現も低い群が存在し、HIPPO シグナリングパスウェイで活性化される YAP1 の発現によってその群が non-neuroendocrine あるいは neuroendocrine-low なサブタイプとして認識されることとなった。<sup>17-19</sup> さらには CRISPR スクリーニング・トランスクリプトーム解析・エピゲノム解析を用いて、tuft 細胞におけるマスター制御因子である POU2F3 によって規定されるサブタイプが神経内分泌系の特徴を欠くサブタイプとして同定された。これらの研究により、小細胞肺癌は転写因子 ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1 によって大きく 4 つのサブタイプに分類されるようになった (Figure 1)。<sup>3</sup> ただし、YAP1 についてはサブタイプを代表するマスター制御因子なのかどうかは明らかでなく、神経内分泌腫瘍におけるその役割や位置付けが研究されている。<sup>13,20,21</sup> また、ASCL1 サブタイプは均一ではなく、2 つのサブタイプに分けられ、クラシカルサブタイプは NKX2-1 と SOX1 の協調によって規定されることが示唆



**Figure 1.** Hierarchical clustering of the relative gene expression of four key transcription regulators defining subtypes in human small-cell lung cancer (SCLC). SCLC-A, SCLC-N, SCLC-Y and SCLC-P are the proposed molecular subtypes, with the last letter signifying the transcription regulator most strongly associated with each subtype (i.e. ASCL1, NeuroD1, YAP1 and POU2F3, respectively). NE, neuroendocrine. CCLE, the Cancer Cell Line Encyclopedia (ref: Rudin et al. 2019, Nat Rev Cancer).



**Figure 2.** Graphical schematic illustration representing the role of c-Myc (MYC) and L-Myc (MYCL) as lineage-determining factors in small-cell lung cancer (ref. Patel et al. 2021, Sci Adv).

されている。<sup>22</sup> 最近では、ヒト小細胞肺がんの循環腫瘍細胞由来外植モデルを用いて、別の神経内分泌系転写因子である ATOH1 で規定される小細胞肺がんサブタイプの存在も報告されている。<sup>23</sup>

### MYC ファミリーと小細胞肺がんの多様性

神経内分泌細胞系統因子の検討と併行して、前述した MYC ファミリー転写因子の小細胞肺がんにおける役割も探索されてきた。<sup>24</sup> MYC ファミリーメンバーは高度に保存されたドメインを共有する塩基性ヘリックスループヘリックス (bHLH) とロイシンジッパー (LZ) モチーフを有する転写因子で、いずれもがん遺伝子として知られているが、MYC 遺伝子は多くのがんで異常がみられるのに対し、MYCN 遺伝子は神経系腫瘍や神経内分泌腫瘍に、MYCL 遺伝子は小細胞肺がんを含む一部の腫瘍に限定して高頻度で変化しているという特徴がある。小細胞肺がんにおけるそれら MYC ファミリー転写因子の変

化が相互排他的であったことから小細胞肺がんを分類するキーとなる分化制御因子と考えられていた。上述した ASCL1 と NEUROD1 サブタイプを検討した研究で、MYCL は ASCL1 が標的とする神経内分泌系転写因子の一つである一方、MYC は NEUROD1 が制御する転写プログラムの標的であることが示唆された。他方、小細胞肺がん細胞株 ASCL1 サブタイプにおいて MYCL を MYC に置き換えると ASCL1 サブタイプから NEUROD1 サブタイプへの分化シフトが誘導され (Figure 2),<sup>25</sup> マウスモデルでも MYC が NEUROD1 サブタイプを駆動していることが報告されており、<sup>26</sup> これらの転写因子がコアとなり転写プログラムを制御していることが示唆される。さらに単細胞解析技術を用いて MYC が小細胞肺がんを ASCL1 サブタイプから NEUROD1 サブタイプ、そして YAP1 サブタイプへダイナミックに進展させる役割を担っていることが報告されており、<sup>13</sup> その後の研究においても小細胞肺がんサブタイプは動的

であることが示唆されている。<sup>21</sup>

## 小細胞肺癌分子サブタイプのトランスレーショナルな意義

免疫染色によって小細胞肺癌臨床検体の ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1 の発現が調べられるようになると、高頻度に染色される ASCL1 だけでなく NEUROD1 も同一腫瘍細胞群に染色される腫瘍が一定割合で存在し、一方で POU2F3 は ASCL1 と NEUROD1 と相互排他的に発現していたが、YAP1 は他の転写因子と相互排他的ではなかった。<sup>27</sup> また、NEUROD1 は限局型小細胞肺癌と比較して進展型小細胞肺癌でより高発現していた。<sup>28</sup> がんの進行に伴い MYC と YAP1 の発現が認められ神経内分泌分化の動的な変化が示唆された症例報告もあり、<sup>29</sup> 実臨床では実験モデルよりも小細胞肺癌分化状態の多様性と可塑性があると考えられる。

治療応答性に関しては、前臨床モデルで ASCL1 サブタイプに対する DLL3 阻害、<sup>30</sup> BCL2 阻害、<sup>31</sup> NEUROD1 サブタイプに対する Aurora キナーゼ阻害、<sup>26</sup> POU2F3 サブタイプに対する IGF1R 阻害、<sup>2</sup> lurbnectin<sup>32</sup> などの有用性が報告されている。一方、再発小細胞肺癌で ASCL1 低発現と WNT 活性化が認められ、WNT シグナリングの化学療法耐性への関与が示唆された。<sup>33</sup> 最近では YAP1 サブタイプの存在について議論がある中、ASCL1, NEUROD1, POU2F3 いずれの発現も低い Inflamed サブタイプがあることが提唱され、このサブタイプが免疫療法によるベネフィットがあること、患者由来ゼノグラフトモデルでは ASCL1 サブタイプがプラチナ併用化学療法によって Inflamed サブタイプに変化することが報告されている。<sup>21</sup> 他方、SLFN11 発現が PARP 阻害剤を用いた治療のバイオマーカーになることが報告されている。<sup>34,35</sup> 臨床において小細胞肺癌に対する個別化治療につながるような分子学的分類のさらなる発展が望まれる。

## 肺(大細胞)神経内分泌がんにおける分子サブタイプ

LCNEC は原発性肺がんの約 2~3% を占め、小細胞肺癌と同じ高悪性度神経内分泌腫瘍に分類されるが、病理組織像が異なる、化学療法への応答が限定的であるといった相違点がある。小細胞肺癌だけでなく腺がんや扁平上皮がんとの混合型が比較的多くみられ、LCNEC は臨床的にも分子学・遺伝学的にも均一でないことが想定される。LCNEC におけるゲノム・トランスクリプトーム解析では、小細胞肺癌と同様に TP53 遺伝子と RB1 遺伝子の不活化変異がみられるが、RB1 遺伝子変異の頻度は小細胞肺癌より少なく一方で非小細胞肺癌にみられる STK11 や KEAP1 の遺伝子変異がみられる群

があり、<sup>11,36,37</sup> LCNEC においては ASCL1 高発現の TP53 変異・STK11/KEAP1 変異サブタイプと TP53・RB1 がともに変異しているにも関わらず ASCL1 低発現のサブタイプに分類されることが提唱された。<sup>11</sup> しかしながら、LCNEC において小細胞肺癌同様に ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1 といった細胞系統因子でさらに分類を試みた研究は未だ乏しい。筆者らの研究では LCNEC には ASCL1 と NKX2-1 の高発現で規定される特徴的なサブタイプを同定した一方、複数の細胞系統因子が発現するケースも多くみられた。<sup>38</sup>

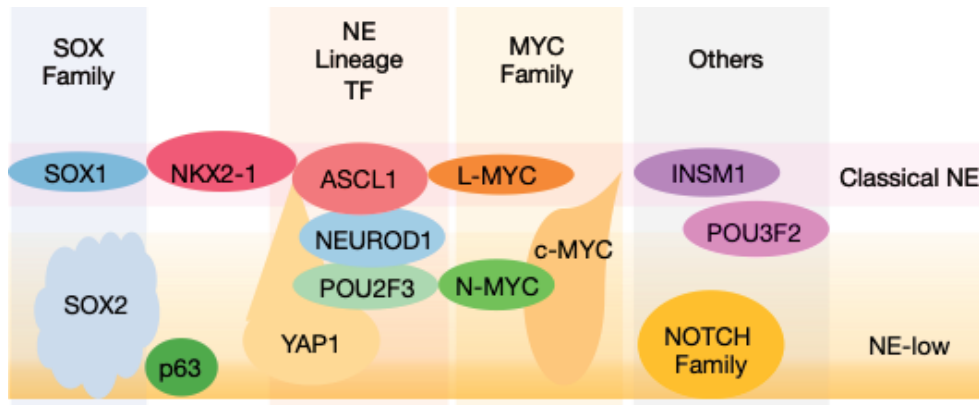
LCNEC の至適な薬物治療については未だなお定まっておらず、小細胞肺癌レジメンによる治療も非小細胞肺癌レジメンによる治療も行われている。分子サブタイプによる個別化治療の位置付けに関する研究も乏しいが、RB1 野生型あるいは発現ありの LCNEC ではタキサンやゲムシタピンを含む非小細胞肺癌レジメンで治療されたほうが、エトポシドを含む小細胞肺癌レジメンで治療されるより長い全生存期間が得られ、RB1 変異型あるいは発現なしの場合には両者の差がなかったことが報告されている。<sup>39</sup> LCNEC では小細胞肺癌同様あるいはそれ以上に免疫療法が有用である可能性があり、<sup>40,41</sup> 今後 LCNEC でも Inflamed サブタイプを分類し得るのかもしれない。

肺神経内分泌がんは病理学的には小細胞肺癌と LCNEC に分類されるが、前述したように混合型肺がんがみられること、神経内分泌系の形態あるいは神経内分泌マーカーの発現のみ有する非小細胞肺癌が存在すること、そして腫瘍内多様性や可塑性を調べた基礎的研究を考慮すれば、肺がんにおいて神経内分泌分化を特徴とする細胞分化の体系があることが想定される (Figure 3)。

## おわりに

肺神経内分泌がんの研究は、筆者らの研究を含め現在世界中で盛んに進行中である。サブタイプとしての分類は臨床における個別化医療につなげるために有用であるが、腫瘍内・腫瘍間多様性、可塑性、分化のアクシスが複数存在する可能性があり、必ずしも現在主流になっている分類が臨床において適しているとは限らない。肺神経内分泌がんの病態を規定する分子メカニズムを明らかにしつつ、それに合った治療選択肢を検証する臨床研究が併行して行われていくことが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：猶木克彦 [日当・講演料] 中外製薬, アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, プリストルマイヤーズ・スクイブ [研究費・助成金などの総額] 日本ベーリンガーインゲルハイム, 小野薬品, パレ



**Figure 3.** Proposed relation map for key transcriptional regulators determining the differentiation status in lung cancer with neuroendocrine differentiation.

クセルインターナショナル, 大鵬薬品工業 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬, 小野薬品, 大鵬薬品工業

#### REFERENCES

- Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, He M, Augustyn A, Osborne JK, et al. ASCL1 and NEUROD1 Reveal Heterogeneity in Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Regulate Distinct Genetic Programs. *Cell Rep.* 2016;16:1259-1272.
- Huang YH, Klingbeil O, He XY, Wu XS, Arun G, Lu B, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. *Genes Dev.* 2018;32:915-928.
- Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer.* 2019;19:289-297.
- Gazdar AF, Carney DN, Nau MM, Minna JD. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, and growth properties. *Cancer Res.* 1985;45:2924-2930.
- Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, Guccion JG, Marangos PJ, Moody TW, et al. Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features. *Cancer Res.* 1985;45:2913-2923.
- Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44:1111-1116.
- Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44:1104-1110.
- George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524:47-53.
- Lee JK, Lee J, Kim S, Kim S, Youk J, Park S, et al. Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2017;35:3065-3074.
- Ku SY, Rosario S, Wang Y, Mu P, Seshadri M, Goodrich ZW, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. *Science.* 2017;355:78-83.
- George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun.* 2018;9:1048.
- Lim JS, Ibaseta A, Fischer MM, Cancilla B, O'Young G, Cristea S, et al. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer. *Nature.* 2017;545:360-364.
- Ireland AS, Micinski AM, Kastner DW, Guo B, Wait SJ, Spainhower KB, et al. MYC Drives Temporal Evolution of Small Cell Lung Cancer Subtypes by Reprogramming Neuroendocrine Fate. *Cancer Cell.* 2020;38:60-78.e12.
- Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Horio Y, Takahashi T. ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. *Cancer Res.* 2005;65:10680-10685.
- Jiang T, Collins BJ, Jin N, Watkins DN, Brock MV, Matsui W, et al. Achaete-scute complex homologue 1 regulates tumor-initiating capacity in human small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2009;69:845-854.
- Poirier JT, Dobromilskaya I, Moriarty WF, Peacock CD, Hann CL, Rudin CM. Selective tropism of Seneca Valley virus for variant subtype small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1059-1065.
- Ito T, Matsubara D, Tanaka I, Makiya K, Tanei ZI, Kumagai Y, et al. Loss of YAP1 defines neuroendocrine differentiation of lung tumors. *Cancer Sci.* 2016;107:1527-1538.
- Horie M, Saito A, Ohshima M, Suzuki HI, Nagase T. YAP and TAZ modulate cell phenotype in a subset of small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2016;107:1755-1766.
- McCull K, Wildey G, Sakre N, Lipka MB, Behtaj M, Kresak A, et al. Reciprocal expression of INSM1 and YAP1 defines subgroups in small cell lung cancer. *On-*

- cotarget*. 2017;8:73745-73756.
20. Saito H, Tenjin Y, Yamada T, Kudoh S, Kudo N, Sanada M, et al. The role of YAP1 in small cell lung cancer. *Hum Cell*. 2022;35:628-638.
  21. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 2021;39:346-360.e7.
  22. Kong R, Patel AS, Sato T, Jiang F, Yoo S, Bao L, et al. Transcriptional circuitry of NKX2-1 and SOX1 defines an unrecognized lineage subtype of small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; doi: 10.1164/rccm.202110-2358OC.
  23. Simpson KL, Stoney R, Frese KK, Simms N, Rowe W, Pearce SP, et al. A biobank of small cell lung cancer CDX models elucidates inter- and intratumoral phenotypic heterogeneity. *Nat Cancer*. 2020;1:437-451.
  24. Brägelmann J, Böhm S, Guthrie MR, Mollaoglu G, Oliver TG, Sos ML. Family matters: How MYC family oncogenes impact small cell lung cancer. *Cell Cycle*. 2017;16:1489-1498.
  25. Patel AS, Yoo S, Kong R, Sato T, Sinha A, Karam S, et al. Prototypical oncogene family Myc defines unappreciated distinct lineage states of small cell lung cancer. *Sci Adv*. 2021;7:eabc2578.
  26. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, Brägelmann J, Can I, Ballieu PM, et al. MYC Drives Progression of Small Cell Lung Cancer to a Variant Neuroendocrine Subtype with Vulnerability to Aurora Kinase Inhibition. *Cancer Cell*. 2017;31:270-285.
  27. Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y, et al. SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. *J Thorac Oncol*. 2020;15:1823-1835.
  28. Ikematsu Y, Tanaka K, Toyokawa G, Ijichi K, Ando N, Yoneshima Y, et al. NEUROD1 is highly expressed in extensive-disease small cell lung cancer and promotes tumor cell migration. *Lung Cancer*. 2020;146:97-104.
  29. Ito F, Sato T, Emoto K, Kaizuka N, Yagi K, Watanabe R, et al. Standard therapy-resistant small cell lung cancer showing dynamic transition of neuroendocrine fate during the cancer trajectory: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2021;15:261.
  30. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med*. 2015;7:302ra136.
  31. Dammert MA, Brägelmann J, Olsen RR, Böhm S, Monhasery N, Whitney CP, et al. MYC paralog-dependent apoptotic priming orchestrates a spectrum of vulnerabilities in small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2019;10:3485.
  32. Matsui S, Haruki T, Oshima Y, Kidokoro Y, Sakabe T, Umekita Y, et al. High mRNA expression of POU2F3 in small cell lung cancer cell lines predicts the effect of lurbinectedin. *Thorac Cancer*. 2022;13:1184-1192.
  33. Wagner AH, Devarakonda S, Skidmore ZL, Krysiak K, Ramu A, Trani L, et al. Recurrent WNT pathway alterations are frequent in relapsed small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2018;9:3787.
  34. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, Ni A, Desmeules P, Rekhtman N, et al. PARP Inhibitor Activity Correlates with SLFN11 Expression and Demonstrates Synergy with Temozolomide in Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:523-535.
  35. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, Dowlati A, Hann CL, Chiappori A, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2386-2394.
  36. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3618-3629.
  37. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, et al. Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res*. 2017;23:757-765.
  38. Sato T, Hamamoto J, Emoto K, Fukushima T, Sugihara K, Shirasawa M, et al. Epigenomic profiling identifies distinct neuroendocrine subtypes in lung cancer with neuroendocrine differentiation. [abstract]. In: *Proceedings of the 113th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2022 April 8-13*. New Orleans LA. Philadelphia (PA): AACR; 2022:Abstract nr 5715.
  39. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, van Suylen RJ, den Bakker M, Groen HJM, et al. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clin Cancer Res*. 2018;24:33-42.
  40. Komiya T, Ravindra N, Powell E. Role of Immunotherapy in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22:365-370.
  41. Dudnik E, Kareff S, Moskovitz M, Kim C, Liu SV, Lobachov A, et al. Real-world survival outcomes with immune checkpoint inhibitors in large-cell neuroendocrine tumors of lung. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e001999.