

Naujos gydymo galimybės smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams

NEW TREATMENT OPTIONS FOR EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Imunoterapija imuninės sistemos kontrolės taško inhibitoriais – tai daug žadantis smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (SLPV) gydymo metodas. Atezolizumabas ▼ – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo ligando 1 (PD-L1) inhibitorius, patvirtintas išplitusiu SLPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymui derinyje su karboplatina ir etopozidu. Jo veiksmingumas patvirtintas III fazės IMpower133 klinikinio tyrimo duomenimis, kurie parodė, kad atezolizumabas derinyje su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) lėmė reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus vien su chemoterapiu gydymu.

Reikšminiai žodžiai: smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1.

Summary. Immune checkpoint inhibitors have been actively evaluated and are showing promising results in the treatment of small-cell lung cancer (SCLC). Atezolizumab is the first programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor approved for use in combination with carboplatin and etoposide for the first-line treatment of patients with extensive-stage SCLC. The approval was based on data from IMpower133 study in which atezolizumab and chemotherapy combinations significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only.

Keywords: small-cell lung cancer, immunotherapy, programmed death-ligand 1.

ĮVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sukeliančių onkologinių ligų ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) sudaro apie 15 proc. plaučių vėžio atvejų. Jam būdinga agresyvi eiga, greitas augimas ir ankstyvas metastazių susidarymas [1]. Nepaisant naujausių diagnostikos metodų, apie 70 proc. pacientų nustatomas pažengęs SLPV. Standartiškai išplitusio SLPV gydymui skiriama chemoterapija platinos preparatu (cisplatina arba karboplatina) ir etopozidu [2]. Nepaisant gero atsako į chemoterapinį gydymą, SLPV progresuoja per vienerius metus, o pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana siekia tik 10 mėn. [2, 3]. Daugiau nei 20 metų nebuvo pažangos išplitusio SLPV gydyme, nors atliekami intensyvūs tyrimai ieškant naujų gydymo galimybių (apie 40 III fazės tyrimų buvo nesėkmingi) [4]. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama daug žadančiam plaučių vėžio gydymo būdai – imunoterapijai. SLPV – tai imunogeniškas navikas, turintis vieną didžiausių mutacijų kiekį, o tai leidžia manyti, kad imuninį atsaką moduliuojamieji vaistai turėtų būti veiksmingi šiai ligai gydyti [5].

Vieni iš imunoterapinių preparatų – programuotos ląstelės žūties ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) inhibitoriai. Navikinių ir imuninių ląstelių paviršiuje randamas PD-L1 jungiasi

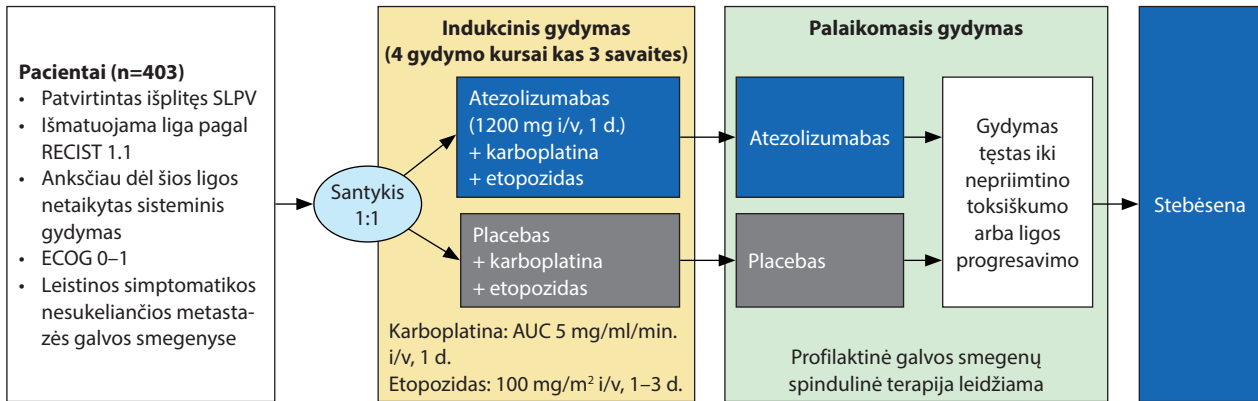
prie programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) ir ląstelės paviršiaus baltymo B7.1 (CD80), ekspresuojamo aktyvuotų antigenų pateikiančių ląstelių. Prisijungęs prie savo receptorių PD-L1, slopina citotoksinių T ląstelių aktyvaciją, proliferaciją ir mažina citokinų gamybą – taip nuslopina imuninės sistemos atsaką [6]. Atezolizumabas – monokloninis imunoglobulino (Ig) G1 antikūnas prieš PD-L1. Jis atkuria T ląstelių priešvėžinį imuninį atsaką, jungdamasis su PD-L1 ir blokuodamas jo sąveiką su PD-1 bei B7.1 receptoriais [6]. Taip aktyvinama imuninė sistema kovai su navikinėmis ląstelėmis.

2019 m. gruodį Horn L. su bendraautorais paskelbė III fazės IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatus, patvirtinančius atezolizumabo derinio su pirmos eilės chemoterapija saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV [7]. Šis derinys pirmą kartą daugiau kaip per 20 metų reikšmingai pagerino SLPV sergančių pacientų bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklius.

KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

IMpower133 – tai III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jame dalyvavo 403 pacientai, kuriems histologiškai arba citologiškai buvo patvirtintas išplitęs SLPV ir

Farmakoterapija



1 pav. Klinikinio tyrimo IMpower133 dizainas

kuriems iki tyrimo nebuvo skirtas sisteminis SLPV gydymas. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo įtraukti į atezolizumabo su karboplatina ir etopozidu (n=201) arba placebo su karboplatina ir etopozidu (n=202) grupę. Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo autoimuninės ligos, imunosupresinių vaistų vartojimas arba skirtas gydymas PD-1 arba PD-L1 inhibitoriais. Atrankos metu PD-L1 raiška nebuvo vertinta dėl numatomo didelio skaičiaus netinkamų naviko mėginių, dėl mažos PD-L1 raiškos navikinėse ląstelėse [8] ir ankstesnių I fazės tyrimų metu nenustačius ryšio tarp PD-L1 raiškos bei atsako į gydymą atezolizumabu sergantiesiems išplitusiu SLPV [8].

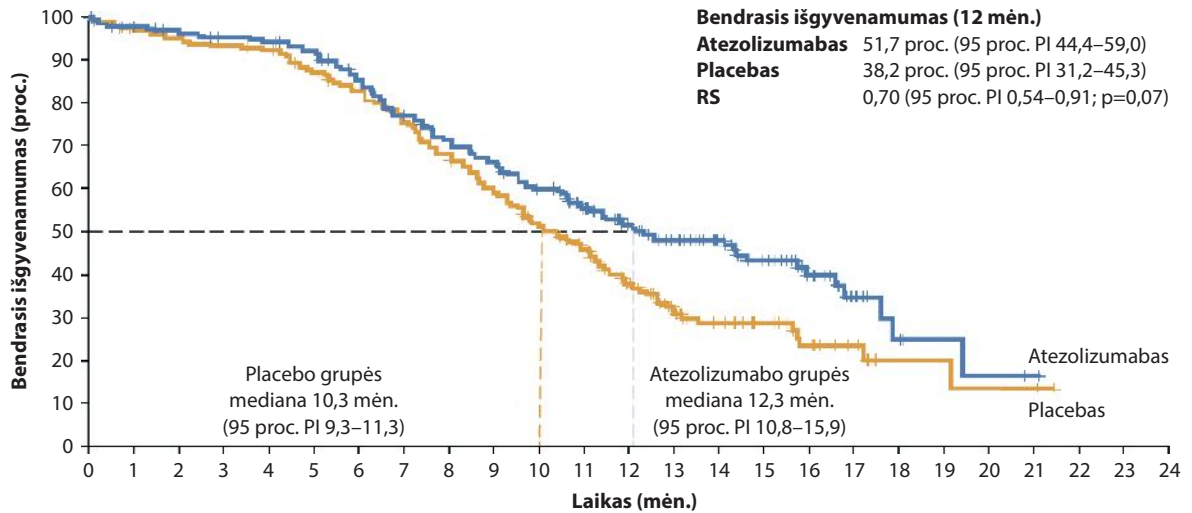
Gydymą sudarė dvi fazės: indukcinė ir palaikomoji (1 pav.). Indukcinės fazės metu pacientams buvo skirti keturi chemoterapijos kursai karboplatina (5AUC i/v 1 dieną) ir etopozidu (100 mg/m² i/v 1–3 dienas) bei atezolizumabas (1200 mg i/v 1 dieną) arba placebo kas tris savaites. Palaikomojo gydymo metu pacientams skirtas atezolizumabas arba placebo iki nepriimtino toksiškumo arba ligos progresavimo. Palaikomosios fazės metu buvo leidžiama profilaktinė galvos smegenų spindulinė terapija. IMpower133 tyrimui pasirinkta chemoterapijos schema su karboplatina. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) gairės SLPV gydymui rekomenduoja chemoterapijos schemas su karboplatina arba cisplatina [10, 11]. Rossi A. su bendraautoriais atlikta metaanalizė parodė, kad SLPV gydymo schemas su karboplatina ir cisplatina pagal veiksmingumą yra lygiavertės, tačiau skiriasi jų toksiškumas: cisplatina dažniau sukelia su virškinimo sistema, inkstų funkcija ir nervų sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, tuo tarpu karboplatina dažniau sukelia kaulų čiulpų slopinimą [12].

Atsakas į gydymą vertintas remiantis RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*,

RECIST) versija 1.1. Bet kurios fazės metu nustačius ligos progresavimą, tačiau esant teigiamam klinikiniam gydomajam poveikiui, tyrėjo sprendimu gydymas buvo tęsiamas. Atsakas buvo vertinimas kas šešias savaites pirmas 48 savaites, vėliau kas devynias savaites iki ligos progreso. Pacientams, kuriems pagal tyrimo protokolą buvo tęsiamas gydymas, stebint ligos progresą, atsakas vertintas kas šešias savaites iki gydymo nutraukimo.

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Atliekant IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatų analizę (vidutiniškai po 13,9 mėn. stebėsenos), 104 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientų (51,7 proc.) bei 134 placebo ir chemoterapijos grupės pacientų (66,3 proc.) buvo mirę. Nustatyta, kad atezolizumabo ir chemoterapijos derinys padeda pacientams reikšmingai ilgiau išgyventi nei vien chemoterapijos skyrimas (bendrojo išgyvenamumo mediana – 12,3 mėn., palyginus su 10,3 mėn.; rizikos santykis (RS) 0,70; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,54–0,91, p=0,007) (2 pav.). Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje vienerių metų bendrojo išgyvenamumo dažnis buvo apie 13 procentinių punktų didesnis nei placebo ir chemoterapijos grupėje (51,7 proc. palyginus su 38,2 proc.). Atezolizumabo ir chemoterapijos derinys statistiškai reikšmingai sumažino ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 5,2 mėn. palyginus su 4,3 mėn.; RS=0,77; 95 proc. PI 0,62–0,96, p=0,02) (3 pav.). Ligos progresavimas arba mirtis nustatyti 171 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientui (85,1 proc.) bei 189 placebo ir chemoterapijos grupės pacientams (93,6 proc.). Svarbu paminėti, kad atezolizumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų grupėje nustatyti reikšmingai geresni bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai nei vien chemoterapijos grupės, nepriklausomai nuo paciento lyties, amžiaus, funkcinės būklės, metastazių galvos smegenyse [2].

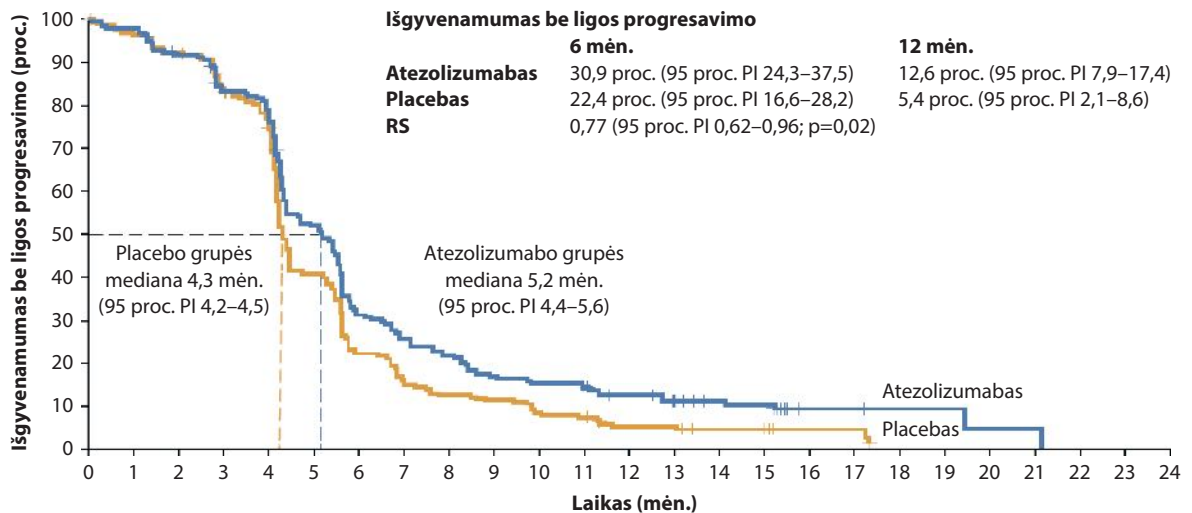


Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

Atezolizumabas	201	130	187	182	180	174	159	142	130	121	108	92	74	58	46	33	21	11	5	3	2	1
Placebas	202	194	189	186	183	171	169	146	131	114	96	81	59	36	27	21	13	8	3	3	2	2

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

Atezolizumabas	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1
Placebas	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3				

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.

Vienas III fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas lygino ipilimumabo derinio su chemoterapija ir vien chemoterapijos veiksmingumą išplitusio SLPV gydymui, tačiau reikšmingų bendrojo išgyvenamumo skirtumų tarp šių grupių nenustatyta [13]. Kitas II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu skirtas pembrolizumabas palaikomajam išplitusio SLPV gydymui, nenustatė teigiamo poveikio nei bendrajam išgyvenamumui, nei išgyvenamumui be ligos progresavimo [14]. Priešingai nei ankstesni klinikiniai tyrimai IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatai parodė teigia-

mą atezolizumabo poveikį sergantiesiems išplitusiu SLPV. Iškeltos kelios hipotezės, siekiant paaiškinti teigiamą atezolizumabo poveikį. Manoma, kad ipilimumabas skatina periferinių T ląstelių aktyvaciją, tačiau neaktyvuoja naviko mikroaplinkoje esančių T ląstelių. Galimai dėl šios priežasties jo ir chemoterapijos derinio veiksmingumas yra ribotas SLPV gydymui. Atezolizumabo ir chemoterapijos derinio veiksmingumo paaiškinimas gali būti tai, kad karboplatina ir etopozidas nesunaikina T ląstelių naviko mikroaplinkoje ir atezolizumabas gali jas aktyvuoti

Farmakoterapija

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai	Atezolizumabo grupė (n=198)			Placebo grupė (n=196)		
	1–2 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	5 laipsnio, n (proc.)	1–2 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Bet koks	73 (36,9)	112 (56,6)	3 (1,5)	68 (34,7)	110 (56,1)	3 (1,5)
Neutropenija	26 (13,1)	45 (22,7)	1 (0,5)	20 (10,2)	48 (24,5)	0
Anemija	49 (24,7)	28 (14,1)	0	41 (20,9)	24 (12,2)	0
Alopecija	69 (34,8)	0	0	66 (33,7)	0	0
Pykinimas	62 (31,3)	1 (0,5)	0	58 (29,6)	1 (0,5)	0
Nuovargis	39 (19,7)	3 (1,5)	0	37 (18,9)	1 (0,5)	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	7 (3,5)	28 (14,1)	0	12 (6,1)	33 (16,8)	0
Apetito sumažėjimas	39 (19,7)	2 (1,0)	0	26 (13,3)	0	0
Trombocitopenija	12 (6,1)	20 (10,1)	0	14 (7,1)	15 (7,7)	0
Sumažėjęs trombocitų skaičius	17 (8,6)	7 (3,5)	0	21 (10,7)	7 (3,6)	0
Vėmimas	25 (12,6)	2 (1,0)	0	19 (9,7)	3 (1,5)	0
Vidurių užkietėjimas	19 (9,6)	1 (0,5)	0	25 (12,8)	0	0
Leukopenija	15 (7,6)	10 (5,1)	0	10 (5,1)	8 (4,1)	0
Sumažėjęs leukocitų skaičius	10 (5,1)	6 (3,0)	0	16 (8,2)	9 (4,6)	0
Viduriavimas	15 (7,6)	4 (2,0)	0	18 (9,2)	1 (0,5)	0
Febrili neutropenija	6 (3,0)	0	0	12 (6,1)	0	0
Su infuzija susijusios reakcijos	6 (3,0)	4 (2,0)	0	9 (4,6)	1 (0,5)	0

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejų dažnis.

bei sukelti priešvėžinių poveikį, tačiau reikalingi tolesni tyrimai, norint patvirtinti šią hipotezę [2]. Galimai PD-L1 antagonistų skyrimas kartu su chemoterapija indukcinio gydymo metu reikalingas, siekiant prailginti bendrąjį išgyvenamumą, ir veiksmingesnis nei vien palaikomasis gydymas PD-L1 inhibitoriumi. Reikalingi tolesni tyrimai, siekiant palyginus šiuos SLPV gydymo metodus.

Tyrėjų įvertintas atsako į gydymą dažnis ir atsako trukmės mediana buvo panašūs tiriamosiose grupėse, tačiau tyrimo rezultatų vertinimo metu atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje didesniai skaičiui pacientų nustatytas besitęsiantis atsakas į gydymą nei placebo ir chemoterapijos grupėje. Pilnas atsakas į gydymą nustatytas penkiems pacientams (2,5 proc.)

atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei dviem pacientams (1,0 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėje (2 lentelė).

SAUGUMO REZULTATAI

Klinikinio tyrimo metu stebėtas atezolizumabo saugumo profilis. Tiriamųjų grupę, kuri vertinta dėl saugumo, sudarė pacientai, gavę bent vieną dozę klinikinio tyrimo vaistų: 198 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientai ir 196 pacientai,

2 lentelė. Atsako į gydymą dažnis ir trukmė bei ligos progresavimas

	Atezolizumabo grupė (n=201)	Placebo grupė (n=202)
Objektyviai patvirtintas atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	121 (60,2 (53,1–67,0))	130 (64,4 (57,3–71,0))
Pilnas atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	5 (2,5 (0,8–5,7))	2 (1,0 (0,1–3,5))
Dalinis atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	116 (57,7 (50,6–64,6))	128 (63,4 (56,3–70,0))
Atsako trukmė, mediana (mažiausia–didžiausia reikšmės)	4,2 (1,4–19,5)	3,9 (2,0–16,1)
Besitęsiantis atsakas duomenų vertinimo metu, n/bendras n (proc.)	18/121 (14,9)	7/130 (5,4)
Stabili liga, n (proc.(95 proc. PI))	42 (2,9 (1,5–27,2))	43 (21,3 (15,9–27,6))
Ligos progresas, n (proc. (95 proc. PI))	22 (10,9 (7,0–16,1))	14 (6,9 (3,8–11,4))

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejų dažnis; PI – pasikliautinis intervalas.

kuriems buvo skirtas placebo su chemoterapija. Dauguma pacientų tiek atezolizumabo su chemoterapija grupėje (80 proc.), tiek placebo su chemoterapija grupėje (90 proc.) gavo keturis indukcinio gydymo kursus [15].

Bet koks su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis pasireiškė 188 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientams (94,9 proc.) ir 181 placebo ir chemoterapijos grupės pacientui (92,3 proc.). 3 ir 4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų

poveikių nustatyta 56,6 proc. pacientų, vartojusių atezolizumabo ir chemoterapijos derinį, palyginus su 56,1 proc. pacientų, vartojusių chemoterapiją su placebo. Dažniausi 3-4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: neutropenija, anemija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (1 lentelė). Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje nustatyti trys (1,5 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai (1 mirties atvejis sąlygotas neutropenijos, 1 – pneumonijos, 1 – nepatikslingos priežasties), placebo ir chemoterapijos grupėje nustatyti 3 (1,5 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai (1 paciento mirtį sąlygojo pneumonija, 1 – sepsinis šokas, 1 – kardiopulmoninis nepakanamumas) [2].

IMpower133 tyrimo metu chemoterapija skirta kartu su atezolizumabu, tačiau nepageidaujamų hematologinių poveikių dažnis tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė (1 lentelė). Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai savo pobūdžiu ir dažniu buvo panašūs į tuos, kurie nustatyti ankstesnių klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant monoterapiją atezolizumabu [16]. Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai pasireiškė 79 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientams (39,9 proc.) ir 48 placebo ir chemoterapijos grupės pacientams (24,5 proc.). Dažniausi su imunine sistema susiję poveikiai buvo išbėrimas (abiejose grupėse) ir hipotirodizmas (atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje). Kitų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis buvo panašus abiejose grupėse [15].

IMpower133 tyrimo pacientai pildė EORTC (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) gyvenimo kokybės klausimyną kiekvieno gydymo kurso metu ir po 3 bei 6 mėn. baigus gydymą. Įvertinus klausimynų duomenis, su gydymu susijusi gyvenimo kokybė nesiskyrė tarp abiejų tiriamųjų grupių indukcinio gydymo metu. Po indukcinio gydymo nustatytas su gydymu susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas abiejose tiriamųjų grupėse, bet ryškesnis ir ilgiau trunkantis – atezolizumabo grupėje. Remiantis šiais duomenimis galima teigti, kad atezolizumabo skyrimas su chemoterapija neturi neigiamo poveikio pacientų gyvenimo kokybei [15].

SKYRIMO REKOMENDACIJOS

Remiantis IMpower133 klinikinio tyrimo duomenimis, 2019 m. rugsėjo 6 d. Europos Komisija užregistravo vaistinį preparatą atezolizumabą (Tecentriq™) derinyje su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) pažengusios stadijos SLPV sergančių pacientų pirmaeiliam gydymui. Naujausios NCCN gairės rekomenduoja išplitusio SLPV pirmos eilės gydymui skirti atezolizumabo ir chemoterapijos (karboplatina ir etopozidu) derinį, po keturių gydymo kursų tęsiant atezolizumabą palaikomajam gydymui (I lygio rekomendacija) [11].

Šių metų liepos mėn. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos sprendimu, atezolizumabas įtrauktas į rezervinių vaistų sąrašą (siūlomų įrašyti į A sąrašą). Tikimasi, kad greitai laiku Lietuvoje atezolizumabas bus kompensuojamas išplitusio SLPV gydymui.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinus IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatus, galima teigti, kad atezolizumabo su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) derinys, skiriamas pirmos eilės gydymui sergantiesiems išplitusiu SLPV, padeda pacientams reikšmingai ilgiau išgyventi bei žymiai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo. Svarbu paminėti, kad atezolizumabo ir chemoterapijos derinio saugumo profilis buvo panašus į atezolizumabo žinomas saugos savybes.

▼ Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Specialistai, pastebėję nepageidaujamą poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, privalo pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt arba kitu būdu, kaip nurodyta interneto svetainėje www.vvkt.lt.

LITERATŪRA

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.
3. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(1):69-79.
4. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer.* 2015;121(5):664-72.
5. Pagliarunga L, Salih Z, Ricciuti B, Califano R. Immune checkpoint blockade in small cell lung cancer: is there a light at the end of the tunnel? *ESMO open.* 2016;1(4):e000022.
6. Saleh R, Taha RZ, Sasidharan Nair V, Alajezi NM, Elkord E. PD-L1 blockade by atezolizumab downregulates signaling pathways associated with tumor growth, metastasis, and hypoxia in human triple negative breast cancer. *Cancer.* 2019;11(8).
7. Altan M, Pelekanou V, Schalper KA, Toki M, Gaule P, Syrigos K, et al. B7-H3 expression in NSCLC and its association with B7-H4, PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5202-9.
8. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretic L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):421-6.
9. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):426-30.
10. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, Le Pechoux C, Postmus PE, Sorensen JB, et al. 1st ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(9):1973-80.
11. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):255-64.

Farmakoterapija

12. **Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al.** Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
13. **Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al.** Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31):3740-8.
14. **Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, Halmos B, Bonomi P, Stevenson J, et al.** Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1393-9.
15. **Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sanchez A, De Boer R, Andric Z, et al.** Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol.* 2020;31(2):310-7.
16. **Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al.** Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-46.