

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio imunoterapija

THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN SMALL CELL LUNG CANCER

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Per pastaruosius dešimtmečius atlikta daug tyrimų, ieškant naujų diagnostikos ir ypač gydymo galimybių, tačiau smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (SLPV) prognozė išlieka bloga. SLPV – tai labai imunogeniškas navikas su aukštu somatinių mutacijų skaičiumi, potencialiai išskiriamų dideliu neoantigenų kiekiu, nuslopintu imuniniu atsaku, paraneoplastiniais sutrikimais. Imunoterapija, skiriant imuninės sistemos kontrolės taško inhibitorius, daug žadantis SLPV gydymo metodas. Šiuo metu patvirtinta, kad papildomas imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitorių skyrimas (skiriant antikūnus prieš programuotos ląstelių žūties baltymo ligandą 1 (PD-L1) atezolizumabą arba durvalumabą) kartu su pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą bei išgyvenamumą be ligos progreso, neblogėjant saugumo profiliui. **Reikšminiai žodžiai:** smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, atezolizumabas, durvalumabas.

Summary. Despite permanent scientific activity and research, limited progress has been made in more than two decades in the treatment of small-cell lung cancer (SCLC). The prognosis of SCLC remains poor. SCLC is a very immunogenic tumor with high somatic mutation numbers, immunosuppressive status. According to the recently published clinical trials, two immune-checkpoint inhibitors – atezolizumab and durvalumab, significantly prolong overall survival in this disease without additional safety concerns.

Keywords: small-cell lung cancer, immunotherapy, atezolizumab, durvalumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.714>

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) sudaro apie 15 proc. visų plaučių vėžio atvejų [1]. SLPV ypač susijęs su tabako rūkymu. Diagnozės nustatymo metu apie 30 proc. SLPV atvejų priskiriami neišplitusiai ligos formai (angl. *limited disease*, dar vadinama lokalizuota), kai vėžys apima vieną krūtinės ląstos pusę, tos pačios pusės tarpuplautį arba viršraktikaulinius limfmazgius. Manoma, kad tokie navikiniai pažeidimai gali būti apimami vienu spindulinio gydymo lauku, todėl galimas chemospindulinis arba, nesant galimybės skirti chemoterapiją, vien tik spindulinis gydymas [2–4]. Likę SLPV atvejai priskiriami išplitusiai ligos formai (angl. *extensive disease*, dar vadinama metastazavusia).

Žinoma, kad, lyginant su kitais plaučių vėžio tipais, SLPV yra ypač jautrus chemoterapijai ir spinduliniam gydymui. Tačiau pasiekti gerų gydymo rezultatų ir pilno pasveikimo yra labai sunku, nes SLPV greitai plinta, metastazuoja į kitus organus. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) duomenimis, sergamumas ir mirtingumas nuo SLPV pastaraisiais dešimtmečiais mažėja [5]. Apskaičiuota, kad 2021 m. JAV plaučių vėžiu sirgs 235 760 gyventojų, o mirs – 131 880 [6]. Vyresnis amžius – svarbus daugelių vėžinių ligų rizikos veiksnys. Dažniausiai SLPV serga 65–84 metų amžiaus žmonės [7]. Kiti SLPV rizikos veiksniai: tabako rūkymas (buvęs arba esamas), pasyvus rūkymas, aplinkoje esančių asbesto, arseno, chromo, berilio, nikelio povei-

kis, radiacija (krūties arba krūtinės organų spindulinis gydymas, radono poveikis namuose ar darbo vietoje, vaizdinių medicinos metodų, tokių kaip kompiuterinė tomografija naudojimas, apšvita branduolinės katastrofos arba atominės bombos sprogdimo metu), užterštas oras, šeiminė plaučių vėžio anamnezė, žmogaus imunodeficito viruso infekcija, užkietėjusių rūkorių vartojami betakarotino papildai [8].

SLPV gali būti nustatomas atsitiktinai (radus pokyčių krūtinės ląstos radiologinių tyrimų metu) arba išryškėjus atitinkamiems simptomams. Simptomai ir kiti klinikiniai požymiai priklauso nuo: 1) pirminio darinio vietos ir vietinio jo plitimo; 2) greta esančių krūtinės ląstos struktūrų suspaudimo arba peraugimo; 3) tolimųjų metastazių; 4) paraneoplastinių sindromų. Dažniausiai nuo pat pradžių liga pasireiškia ryškėjančiu kosuliu, oro stygiumi, dusuliu. Kiti požymiai: krūtinės skausmas, balso užkimimas, silpnumas, apetito nebuvimas, svorio kritimas, atkosėjimas su krauju. Jeigu spaudžiama arba peraugama stemplė, atsiranda disfagija, jei pažeidžiamas grįžtamasis gerklų nervas – balso užkimimas, jei viršutinė tuščioji vena – veido patinimas ir kaklo bei veido venų paryškėjimas. Tolimosios centrinės nervų sistemos metastazės pasireiškia insulto požymiais arba asmenybės pokyčiais. Jeigu pažeidžiami kaulai, būna išreikštas skausminis sindromas.

Kartais SLPV gali prasidėti paraneoplastinių sind-

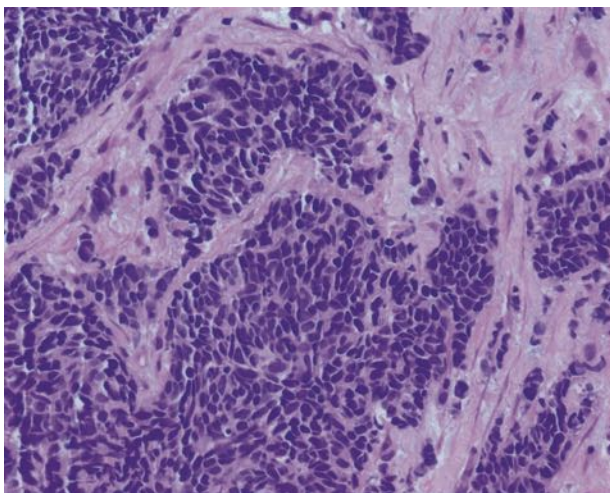
romų simptomais ir požymiais. Būdingi sindromai: 1) neadekvati antidiuretinio hormono sekrecija; 2) Kušingo sindromas; 3) paraneoplastinė smegenėlių degeneracija; 4) Lambert–Eaton miasteninis sindromas.

Nepriklausomai nuo ligos stadijos, SLPV prognozė yra bloga, nors per pastaruosius 25 metus žymiai pagerėjo diagnostikos ir gydymo galimybės. Neskiriant gydymo, SLPV pasižymi agresyviausia klinicine eiga iš visų plaučių vėžio tipų, esant išgyvenamumo medianai tik 2–4 mėn. Apie 10 proc. SLPV atvejų, pradėjus gydymą, dvejus metus liga neatsinaujina. Tai laikotarpis, kai įprastoje klinikinėje praktikoje dažniausiai stebimas ligos progresavimas. Penkerius metus išgyvena 5–10 proc. susirgusiųjų [9–11]. Labai svarbu ir ligos išplitimas. Jei liga neišplitusi, prognozė yra žymiai geresnė. Tuomet vidutinis išgyvenamumas siekia 16–24 mėn., o penkerius metus, esant dabartinėms gydymo galimybėms, išgyvena 14 proc. sergančiųjų. Sergančiuosius neišplitusia SLPV ligos forma, prieš pradėdant gydymą, būtina visais įmanomais būdais skatinti mesti rūkyti, nes rūkymas blogina išgyvenamumą.

Morfologiniu požiūriu SLPV – tai didelio piktybiškumo neuroendokrininis navikas (1 pav.). Neuroendokrininės diferenciacijos žymenys randami apytiksliai 76–80 proc. SLPV atvejų [12]. SLPV taip pat gali atsirasti dėl endotelio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *endothelial growth factor receptor*, EGFR) mutacijos sąlygotos plaučių adenocarcinomos histologinės transformacijos [13]. Apie 3–10 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejų, sukeltų EGFR mutacijos, transformuojasi į SLPV [14].

SMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Per pastaruosius 30 metų didelio progreso gydant SLPV nepasiekta. Susirgus pačioje pradžioje SLPV yra



1 pav. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Matyti ląstelių polimorfizmas, santykinai labai stambūs, chromatingi branduoliai ir negausi citoplazma.

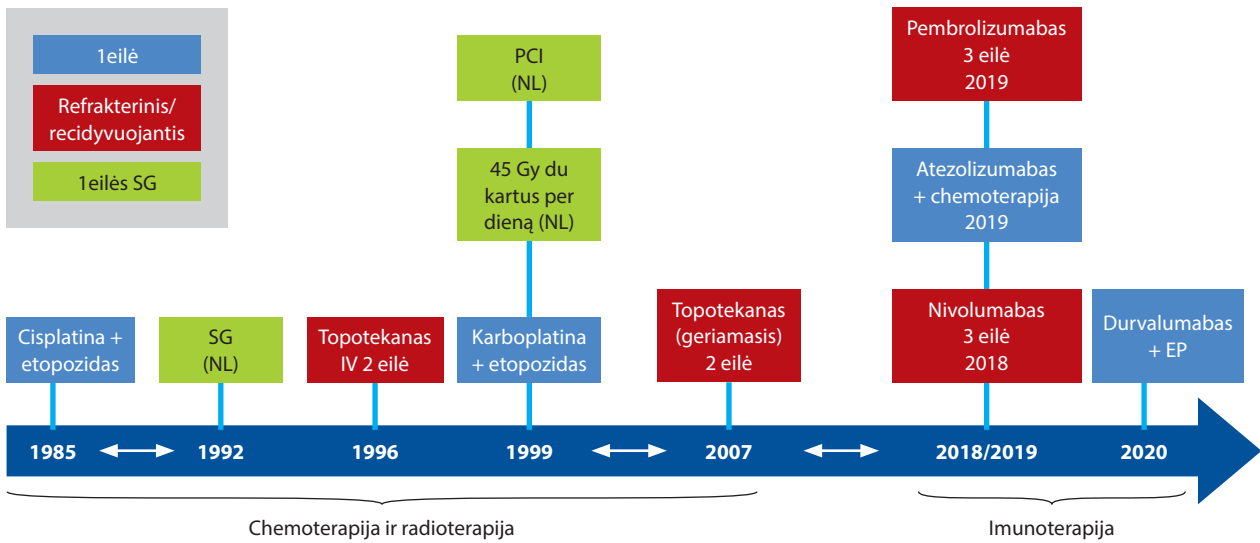
labai jautrus chemoterapijai [15]. Nuo 1985 m. cisplatinos ir etopozido derinys išlieka pirmos eilės gydymo standartu sergantiesiems SLPV. Atsako dažnis, skyrus chemoterapiją platinos pagrindu, siekia 70–90 proc., esant neišplitusiai ligos formai, 50–60 proc. – išplitusiai [15]. Vis dėl to apie 80 proc. SLPV neišplitusios ligos formos ir beveik 100 proc. išplitusios formos atvejų, greitai progresuoja ir išgyvenamumas be ligos progreso siekia 4–6 mėn. [16]. Dėl didelio mirštamumo antros eilės gydymą gauna 30–50 proc., o trečios eilės – apie 20 proc. pacientų [17, 18]. Šiuo metu nėra patvirtinto trečios eilės SLPV gydymo standarto.

Naujuosius vaistus galima skirstyti į penkias grupes, atsižvelgiant į poveikio vietą ir mechanizmą: 1) slopinamieji PARP1 (fermentą, atliekantį DNR atstatymą): olaparibas, beliparibas, talazoparibas; 2) surišantieji vėžinės ląstelės paviršiaus baltymą DLL3 (atsakingą už ląstelių vystymosi reguliavimą): rovalpituzumabo tezirinas; 3) slopinantieji EZH2 (epigenetika): tazometostatas, CPI-1205, GSK-126, DS-3201; 4) slopinantieji WEE1, Aurora kinazę A, RNR polimerazę, CDK 4/6 (ląstelės ciklas) – AZD1774: alisertibas, lurbinektidinas, tirlacilibas; 5) imuninių patikros taškų slopintojai: anti PD-1/PDL-1, CTLA-4 [19]. Pastarosios grupės keturi vaistai jau keletą metų plačiai taikomi nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, pagrįstas imuninės sistemos ląstelių aktyvinimu, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles. Atrasti imuninės sistemos kontrolės taškai (angl. *immune check points*), tokie kaip citotoksinis T limfocitų baltymas 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4), programuotos ląstelės žūties baltymas 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*, PD-L1) lėmė tikrą proveržį onkologinių ligų gydyme, o jų atradėjai J. P. Allison ir T. Honju 2018 m. buvo įvertinti Nobelio premija. Gydymas imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriais yra gerai toleruojamas. Vienas iš predikcinių sergančiųjų NSLPV veiksmių yra PD-L1 raiškos nustatymas yra svarbus kriterijus, tikintis teigiamo atsako į gydymą imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriais, o šių receptorių raiškos intensyvumas imunohistocheminėse reakcijose yra susijęs su atsaku į imunoterapiją [20, 21].

Imunoterapijos taikymas SLPV gydymui žymi naują kovos su šia grėsminga liga etapą (2 pav.). Yra įvairių imunoterapijos metodų, kurie bandyti SLPV gydymui: imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriai, priešvėžinės vakcinos, citokinai. Šiame straipsnyje apžvelgiami šiuo metu klinikinėje praktikoje patvirtinti vartoti imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriai.

Publikuoti tyrimų duomenys leidžia teigti, kad

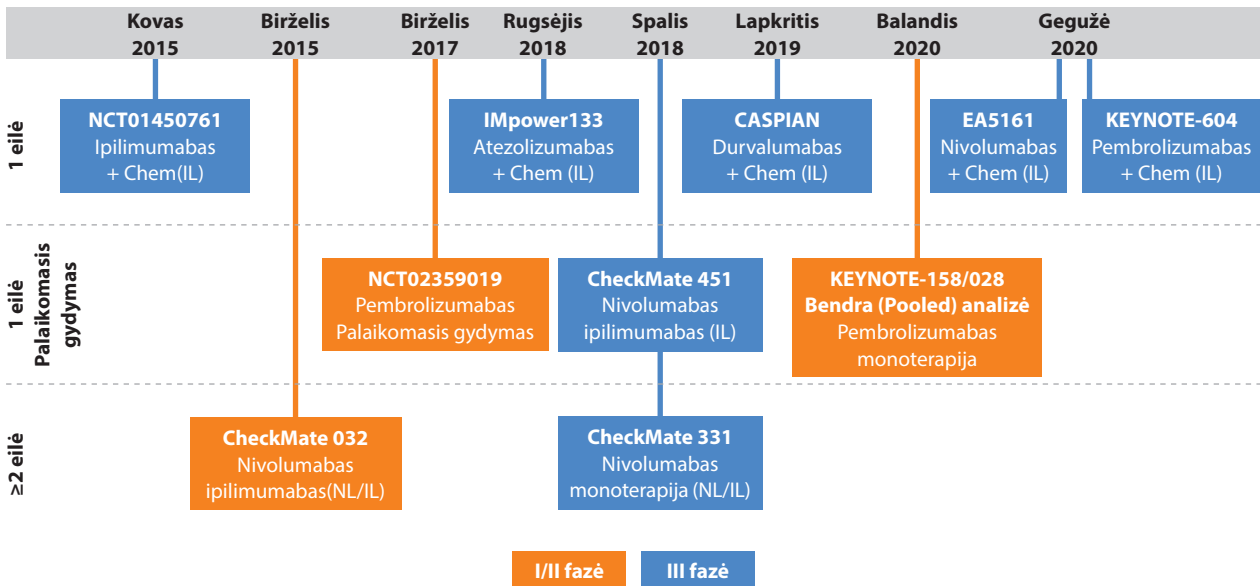
Farmakoterapija



2 pav. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybių pokytis

JAV Maisto ir vaistų administracijos aprobuoti vaistai.

EP – etopozidas ir platinos vaistai; IL – išplitusi liga; IV – intraveninis; NL – neišplitusi liga; PCI – profilaktinis centrinės nervų sistemos apšvitinimas; SG – spindulinis gydymas.



3 pav. Pagrindiniai imunoterapijos, skirtos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, klinikinių tyrimų duomenys

NL - neišplitusi liga; IL – išplitusi liga.

Imunoterapija gali būti naudinga SLPV gydymui [22]. Nustatyta, kad, esant neišplitusiai SLPV formai, naviko audinyje yra žymiai didesnis CD4+ T ląstelių skaičius, taip pat daugiau interleukiną 17 (IL-17) gaminančių ląstelių (Th17) [23]. Didesnė PDL-1 raiška siejama su geresniu išgyvenamumu [24]. SLPV yra vienas iš navikų, kuriam būdingas didžiausias somatinių mutacijų skaičius [25], įskaitant ir mutacijas, atsakingas už DNR pažaidų kontrolę [26]. Navikai, turintys didesnę somatinių mutacijų skaičių, išskiria daugiau specifinių vėžio neoantigenų, kurie sukelia imuninį atsaką. Nesant adekvačių DNR pažaidų ištaisymo mechanizmų, atsiranda dauginės genų mutacijos – mikrosatelitų nestabilumas (angl. *microsatellite instability*, MSI). MSI

siejamas su geresniu atsaku į gydymą skiriant PD-1 inhibitorius [27]. Su geresniu atsaku taip pat siejamas ir didesnis darinio somatinių mutacijų skaičius (angl. *tumor mutational burden*, TMB) esant įvairiems navikų tipams [28]. Reikia pabrėžti, kad, nepaisant didelio TMB, SLPV būdinga ypač ryški vietiskai pasireiškianti imunosupresija.

Imunoterapija turėtų būti naudinga skiriant ją kartu su chemoterapija SLPV gydymui: 1) chemoterapijos sąlygota vėžio ląstelių žūtis sąlygoja gausų vėžio antigeno išsiskyrimą ir jų kontaktą su imunine sistema; 2) didelė PD-L1 raiška sąlygoja imuninių ląstelių invaziją ir T ląstelių slopinimą; 3) PD-1/PD-L1 inhibicija atstato T ląstelių imuninį atsaką; 4) imunosupresijos panai-

kinimas užtikrina ilgalaikį ir gilų imuninį atsaką. 3 pav. pateikiami pagrindiniai imunoterapijos, skiriant imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitorius, klinikinių tyrimų duomenys.

1 lentelėje pateikiami atliktų klinikinių tyrimų, skirtų antros ir trečios eilės imunoterapijos SLPV gydymui, duomenys (29, 30). Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pembrolizumabą (anti-PD1 humanizuotą IgG4 antikūną) ir nivolumabą (žmogaus anti-PD1 IgG4 monokloninį antikūną) trečios eilės SLPV gydymui monoterapija prieš tai imuno-

terapija negydytiems pacientams. Europos Vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) šių indikacijų nepatvirtino. 2 lentelėje pateikiami pirmos eilės imunoterapijos su chemoterapija SLPV gydymui klinikinių tyrimų duomenys [31–33]. Tarpusavyje imunoterapijos vaistai nelyginti. Remiantis žemiau pateikiamų klinikinių tyrimų duomenimis, šiuo metu manoma, kad nei PD-L1 raiška, nei kitas biožymuo, pvz., darinio mutacijų skaičius, negali būti predikciniu išgyvenamumo veiksniumi skiriant išplitusio SLPV pirmos eilės gydymui chemoterapiją ir imunoterapiją.

Atezolizumabas – tai humanizuotas monokloninis imunoglobulino 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. Tai pirmasis PD-L1 inhibitorius, patvirtintas išplitusiu SLPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymui derinyje su karboplatina ir etopozidu. IMpower133 (NCT02763579) – tai III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jame dalyvavo 403 pacientai, kuriems diagnozuotas anksčiau negydytas SLPV. 4 pav. pateikiamas šio tyrimo dizainas. Nustatyta, kad atezolizumabo ir chemoterapijos derinys reikšmingai prailgina išgyvenamumą, palyginus vien su chemote-

1 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio antros ir trečios eilės gydymo imunoterapija klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Vaistas	Gydymo režimas	Eilė	Bendro atsako dažnis, proc.
CheckMate032 (1/2 fazė)	Nivolumabas ± ipilimumabas	3 mg/kg nivolumabo	2+	10 (5–18)
		3 mg/kg nivolumabo su 1 mg/kg ipilimumabo		19 (9–31)
		3 mg/kg nivolumabo su 1 mg/kg ipilimumabo		23 (13–36)
KEYNOTE-028/KEYNOTE-158 (1/2 fazė)	Pembrolizumabas	Monoterapija	3+	19,3 (11,4–29,4)
Tyrimas 1198 (išplėstinė kohorta)	Durvalumabas	Monoterapija	2+	9,5 (1,2–30,4)

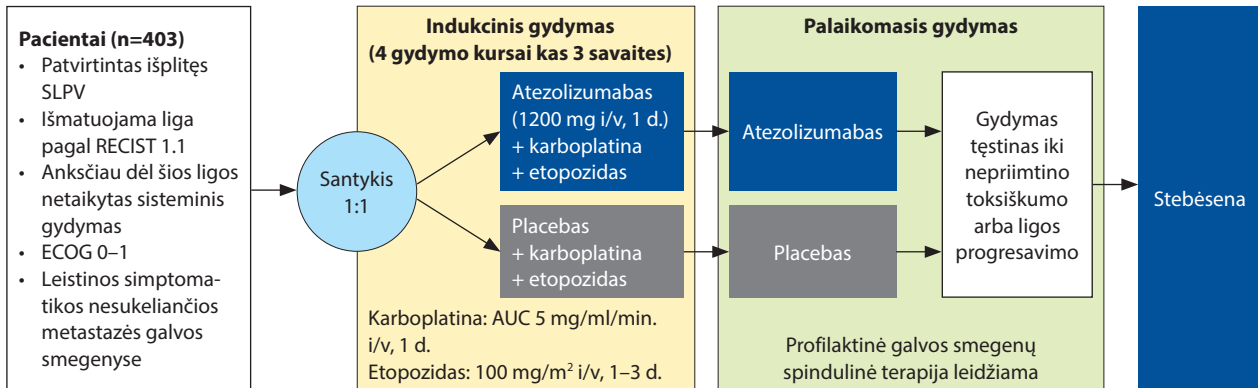
terapijos skyrimu (bendrojo išgyvenamumo mediana – 12,3 mėn., palyginus su 10,3 mėn.; rizikos santykis (RS) 0,70; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,54–0,91, p=0,007). Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje vienerių metų bendrasis išgyvenamumas buvo apie 13 proc. didesnis nei placebo ir chemoterapijos grupėje (51,7 proc., palyginus su 38,2 proc.). Atezolizumabo ir chemoterapijos derinys statistiškai reikšmingai sumažino ligos progresavimo 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). Atezolizumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų grupėje nustatyti reikšmingai geresni bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai nei grupėje, kur buvo gydyta tik chemoterapija, nepriklausomai nuo paciento lyties, amžiaus, funkcinės būklės, metastazių galvos smegenyse. Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis pasireiškė 188 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientams (94,9 proc.) bei 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, gydytų chemo-

2 lentelė. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo, derinant chemoterapiją ir imunoterapiją, klinikinių tyrimų duomenys

Tyrimas	Gydymas	Išgyvenamumas be ligos progreso/ bendrasis išgyvenamumas (vidurkis mėnesiais)	Bendro išgyvenamumo RS / ar statistiškai reikšminga	Išgyvenamumo be ligos progresavimo RS
IMpower 133	Atezolizumabas + karboplatina + etopozidas	5,2/12,3	0,76 (0,60–0,95)	0,77 (0,63–0,95)
	Placebas + karboplatina + etopozidas	4,3/10,3	Taip	
Caspian	Durvalumabas + platina + etopozidas	5,1/12,9	0,75 (0,62–0,91)	0,80 (0,66–0,96)
	Platina + etopozidas	5,4/10,5	Taip	
KEYNOTE-604	Pembrolizumabas + platina + etopozidas	4,5/10,8	0,80 (0,64–0,98)	0,75 (0,61–0,91)
	Placebas + platina + etopozidas	4,3/9,7	Ne	

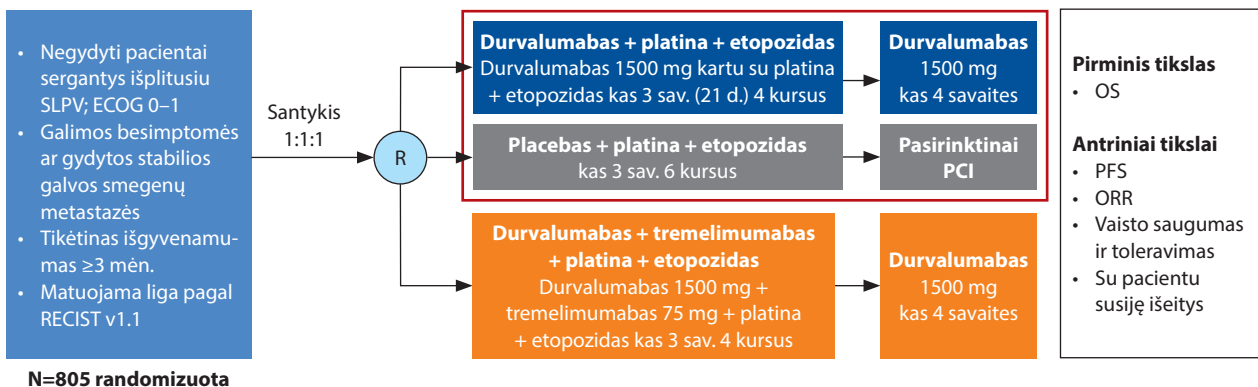
RS– rizikos santykis (angl. *hazard ratio*).

Farmakoterapija



4 pav. Klinikinio tyrimo IMpower133 dizainas

AUC – plotas po kreive.



5 pav. Klinikinio tyrimo CASPIAN dizainas

ECOG – paciento funkcinės būklės vertinimo skalė; ORR – bendras atsako dažnis; OS – bendras išgyvenamumas; PCI – profilaktinis centrinės nervų sistemos apšvitinimas; PFS – išgyvenamumas be ligos progresavimo; SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

terapija su placebo. Dažniausi stebėti 3–4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: neutropenija, anemija. Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje nustatyti trys (1,5 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai (1 mirties atvejis sąlygotas neutropenijos, 1 – pneumonijos, 1 – nepatikslintos 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) [34].

Durvalumabas – tai selektyvus, monokloninis žmogaus IgG1 antikūnas prieš PD-L1. Caspian (NCT03043872) – tai atviras (angl. *open label*) III fazės daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo SLPV sergantys ir dar negydyti asmenys (5 pav.) [35]. Pacientai atsitiktine tvarka buvo priskirti vienai iš trijų šakų (santykiu 1:1:1), kur gydymui skirta: 1) durvalumabas, platinos vaistas su etopozidu; 2) durvalumabas su tremelimumabu, platinos vaistas su etopozidu; 3) tik platinos vaistas su etopozidu. Į pirmą grupę pateko 268, į antrą – 268, o į trečią – 269 pacientai. Tyrejų nuožiūra buvo galima rinktis cisplatiną arba karboplatiną.

Atnaujintais duomenimis [36], durvalumabo, platinos ir etopozido grupėje nustatytas statistiškai

reikšmingai prailgėjęs bendrasis išgyvenamumas, RS buvo 0,75 (95 proc. PI 0,62–0,91, p=0,0032); o bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 12,9 mėn. (95 proc. PI 11,3–14,7), lyginant su platinos ir etopozido grupe, kurioje vidutinis išgyvenamumas buvo 10,3 mėn. Atitinkamai šiose grupėse po 12 mėn. išgyveno 52,8 proc. ir 39,3 proc., po 18 mėn. – 32 proc. ir 24,8 proc., po 24 mėn. – 22,2 ir 14,4 proc. pacientų. Bet kurio laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 260 (98 proc.) iš 265 pacientų, gydytų durvalumabu, platinos ir etopozidu, 258 (97 proc.) iš 266 pacientų, gydytų platinos ir etopozidu. Dažniausias 3 ir didesnio laipsnio nepageidaujamas poveikis buvo neutropenija – 64 (24 proc.) durvalumabo, platinos ir etopozido grupėje, 88 (33 proc.) – platinos ir etopozido grupėje, ir anemija – atitinkamai 24 (9 proc.) ir 48 (18 proc.) atvejais. Mirtis nuo bet kokių priežasčių buvo konstatuota 13 (5 proc.) pirmos grupės pacientų (šeši atvejai sieti su gydymu: širdies sustojimas, dehidracija, hepatotoksiškumas, intersticinė plaučių liga, pancitopenija, sepsis); 15 (6 proc.) pastarosios grupės (du atvejai sieti su gydymu: pancitopenija vienu atveju, trombocitopenija ir kraujavimas – kitu).

IŠVADOS

Daugiau kaip po trijų dešimtmečių išplitusio SLPV gydymui pavirtinti nauji vaistai. Papildomas imunoterapijos (imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitorių – antikūnų prieš programuotos ląstelių žūtis baltymo ligandą 1 (PD-L1)) skyrimas kartu su pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą. Tai yra naujas išplitusio SLPV gydymo standartas. IMpower133 tyrimo metu patvirtinta, kad papildomas atezolizumabo prie karboplatinės ir etopozido skyrimas reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą bei išgyvenamumą be ligos progreso, lyginant su gydymu, kai skiriama tik karboplatina su etopozidu. Atezolizumabo ir chemoterapijos derinio saugumo profilis buvo panašus į atezolizumabo ir atskirai vartojamų vaistų žinomas saugos savybes.

Caspian tyrimo metu patvirtinta, kad papildomas durvalumabo prie cisplatinės arba karboplatinės su etopozidu skyrimas reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą, lyginant su gydymu, skiriant tik platinos vaistą su etopozidu. Durvalumabo ir chemoterapijos derinio saugumo profilis buvo panašus į durvalumabo ir atskirų vartojamų vaistų žinomas saugos savybes.

Šiuo metu manoma, kad nei PD-L1 raiška, nei kitas biožymuo, pvz., darinio mutacijų skaičius, negali būti predikciniu išgyvenamumo veiksmu, skiriant išplitusio smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymui chemoterapiją (platina ir etopozidu) ir imunoterapiją (atezolizumabu arba durvalumabu).

LITERATŪRA

1. **Bender E.** Epidemiology: The dominant malignancy. *Nature*. 2014;513 (7517):S2–S3.
2. **Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al.** Treatment of small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4106–11.
3. **Artal Cortés Á, Dómine Gómez M, Font Pous A, García Campelo R, Cobo Dolls M, Isla Casado D.** SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(1):27–31.
4. **Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al.** Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24:99–105.
5. **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.
6. **Cancer Facts and Figures 2021.** American Cancer Society. Internetinė prieiga: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf>.
7. **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds).** SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
8. **National Cancer Institute.** Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ[®]) – Health Professional Version. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>.
9. **Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH, et al.** Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):396–401.
10. **Fry WA, Menck HR, Winchester DP.** The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*. 1996;77(9):1947–55.
11. **Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH.** Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1215–20.
12. **Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD.** The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(4):406–14.
13. **Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA.** Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol*. 2015;16:e165–72.
14. **Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, Arbour KC, Neal JW, Husain H, et al.** EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):278–85.
15. **Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P, Fennell DA.** New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist*. 2009;14:986–94.
16. **Farago AE, Keane FK.** Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:69–79.
17. **Jong WK, Hacken NHT, Groen HMN.** Third-line therapy for small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2006;52(3):339–42.
18. **Aktas G, Kus T, Kalender ME, Sevinc A, Camci C, Kul S.** Survival analysis in second-line and third-line chemotherapy with irinotecan followed by topotecan or topotecan followed by irinotecan for extensive-stage small-cell lung cancer patients: a single-center retrospective study. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1921–6.
19. **Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM.** Unraveling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(9):549–61.
20. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1823–33.
21. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7):537–46.
22. **Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R.** The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21:961–76.
23. **Koyama K, Kagamu H, Miura S, Hiura T, Miyabayashi T, Itoh R, et al.** Reciprocal CD41 T-cell balance of effector CD62L-low CD41 and CD62LhighCD251 CD41 regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):6770–9.
24. **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.
25. **Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sós 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.
26. **Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD.** Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:725.
27. **Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR.** Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813–20.
28. **Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al.** Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608.

Farmakoterapija

29. **Antonia S, Goldber SB, Balmanoukian A et al.** Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016; 17:883–95.
30. **Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J et al.** Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15: 618–27.
31. **Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, Garassino MC, et al.** Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619–30.
32. **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al.** Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51–65.
33. **Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csósz T, et al.** Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2369–79.
34. **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;379:2220–9.
35. **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al.** Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial *Lancet.* 2019;394:1929–39.
36. **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al.** Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:51–65.