

Katarzyna Stencel^{1, 2}

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Immunoterapia w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Immunotherapy in the treatment of patients with small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel
 Katedra i Klinika Onkologii
 Uniwersytet Medyczny
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl

STRESZCZENIE

U około 15% chorych na raka płuca rozpoznaje się raka drobnokomórkowego, a rokowanie w tym przypadku jest szczególnie złe. Mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych nie przekracza 8 miesięcy. W postaci uogólnionej drobnokomórkowego raka płuca od kilku dekad standardem postępowania jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z następowym profilaktycznym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego u chorych, u których nie doszło do progresji choroby. Immunoterapia stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, a w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny powinna być standardem postępowania w leczeniu pierwszej linii. W niniejszym artykule przedstawiono opcje terapeutyczne z zastosowaniem immunoterapii dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia, atezolizumab, durwalumab, nivolumab, pembrolizumab

ABSTRACT

Small-cell lung cancer accounts for approximately 15% of lung cancer patients diagnosed worldwide. The prognosis in this group of patients is particularly poor, with median overall survival not exceeding 8 months. For the several decades the paradigm for treatment in patients with extensive stage small-cell lung cancer included platinum-based chemotherapy (with cisplatin or carboplatin) followed by prophylactic cranial irradiation in patients without progression of the disease. Although immunotherapy is a promising option in the third and subsequent lines of treatment, it should be also the standard of care in combination with platinum-based chemotherapy in the first line treatment.

In this review we present immunotherapy options for patients with extensive stage small-cell lung cancer.

Key words: small-cell lung cancer, immunotherapy, atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wprowadzenie

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów. U około 15% chorych na raka płuca rozpoznaje się raka drobnokomórkowego (DRP). Rokowanie chorych na DRP jest szczególnie złe. Choroba jest silnie tytoniozależna i dotyczy prawie wyłącznie palaczy. Nowotwór ten cechuje się dużą chemiowrażliwością i radiowrażliwością, ale także wysokim wskaźnikiem mitotycznym i szybkim tempem wzrostu. Często już w chwili rozpoznania DRP stwierdza się obecność przerzutów krwiopochodnych z wysokim odsetkiem zajęcia

ośrodkowego układu nerwowego. Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na DRP w ostaci uogólnionej nie przekracza 8 miesięcy. Standardem postępowania od kilku dekad jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z następowym profilaktycznym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego u chorych, u których nie doszło do progresji choroby. W DRP występują szybkie nawroty choroby i wówczas leczenie systemowe uzależnione jest od czasu, jaki minął od zakończenia wcześniejszej chemioterapii. W leczeniu systemowym drugiej lub kolejnych linii stosuje się topotekan lub schematy

oparte na antracyklinach (np. CAV — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała dotąd w leczeniu DRP cztery leki z grupy immunoterapii: niwolumab i pembrolizumab są zarejestrowane w monoterapii u chorych z progresją choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz po przynajmniej jednej innej linii ratunkowego leczenia systemowego; atezolizumab i durwalumab dostępne są w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii chorych na DRP w stadium choroby uogólnionej. Wymienione rejestracje stanowią podstawę zmiany zaleceń postępowania terapeutycznego w DRP. Przegląd

najważniejszych badań klinicznych z użyciem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu chorych na DRP umieszczono w tabeli 1.

Immunoterapia w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Standardem postępowania terapeutycznego w kolejnych liniach leczenia chorych na DRP jest ponowne zastosowanie — w zależności od czasu, jaki minął od zakończenia pierwszej chemioterapii — schematu

Tabela 1. Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci uogólnionej

Lek	Badanie kliniczne — faza	Ramiona badania	Wyniki	Rejestracja FDA
Trzecia i kolejne linie leczenia drobnokomórkowego raka płuca				
Niwolumab [1]	CheckMate-032 — I/II	Niwolumab	ORR 12% DOR 17,9 mies. 12-mies. OS 28,3% 18-mies. OS 20%	17.08.2018
Pembrolizumab [2]	KEYNOTE-158 (kohorta G) — II	Pembrolizumab	ORR 19% DOR: 6 mies. — 94% 12 mies. — 63% 18 mies. — 56%	18.06.2019
Pembrolizumab [2]	KEYNOTE-028 (kohorta C1) — Ib			
Pierwsza linia leczenia drobnokomórkowego raka płuca				
Atezolizumab [7]	IMpower133 — III	A: atezolizumab + karboplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI, leczenie podtrzymujące atezolizumabem do PD vs. karboplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI	mPFS 5,2 mies. vs. 4,3 mies. HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96; p = 0,02 mOS 12,3 mies. vs. 10,3 mies. HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91; p = 0,007	18.03.2019
Durwalumab [12]	CASPAN — III	A: durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli, leczenie podtrzymujące durwalumabem do PD vs. B: durwalumab + tremelimumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli, leczenie podtrzymujące durwalumabem do PD vs. C: karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 6 cykli ± PCI	A vs. C mOS 13 mies. vs. 10,3 mies. HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; p = 0,0047	30.03.2020
Pembrolizumab [14]	KEYNOTE-604 — III	Pembrolizumab + karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli ± PCI, leczenie podtrzymujące pembrolizumabem do 24 miesięcy vs. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd do 4 cykli	HR dla progresji lub zgonu 0,75; 95% CI 0,61–0,91 HR dla zgonu 0,80; 95% CI 0,64–0,98	—

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DOR (*duration of response*) — czas trwania odpowiedzi na leczenie; FDA — *Food and Drug Administration*; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; ORR (*overall response rate*) — ogólny wskaźnik odpowiedzi; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PCI (*prophylactic cranial irradiation*) — elektryczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji

opartego na pochodnych platyny lub topotekanu. Duży problem stanowią w tym przypadku nie tylko niski odsetek i krótki czas trwania odpowiedzi na leczenie (np. 3,3 miesiąca dla topotekanu), ale także znaczna toksyczność chemioterapii. Neutropenię 4. stopnia stwierdza się u 70% chorych otrzymujących topotekan dożylnie, podczas gdy odsetek chorych ze stwierdzoną małopłytkowością 4. stopnia lub niedokrwistością w stopniu 3. lub 4. sięga — odpowiednio — 29% i 42%. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem chorych na DRP, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i przynajmniej jednej dodatkowej linii leczenia, potwierdzono w otwartym, wielokohortowym badaniu klinicznym CheckMate-032. Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 12% spośród 109 włączonych do badania chorych (11% — częściowa, 1% — całkowita) niezależnie od ekspresji ligandów programowanej śmierci komórki (PD-L1, *programmed death ligand*). U chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, mediana czasu jego trwania wynosiła 17,9 miesiąca (zakres: 7,9–42,1). Odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4., wynosił niespełna 12% [1].

W połączonej analizie dwóch wieloośrodkowych, nierandomizowanych, otwartych badań klinicznych — badania II fazy KEYNOTE-158 (kohorta G) i badania fazy Ib KEYNOTE-028 (kohorta C1) — wykazano skuteczność pembrolizumabu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na DRP. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 19%, a odsetek chorych z odpowiedzią utrzymującą się po 6, 12 i 18 miesiącach wynosił — odpowiednio — 94%, 63% i 56%. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły jedynie u 9,6% chorych [2]. Zastosowanie immunoterapii w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia jest mniej toksyczną alternatywą wobec standardowej chemioterapii.

Immunoterapia w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Nie wykazano skuteczności w zakresie czasu przeżycia całkowitego immunoterapii w leczeniu podtrzymującym po fazie leczenia indukcyjnego chemioterapią. W badaniu klinicznym III fazy CheckMate 451 chorych poddano chemioterapii opartej na pochodnych platyny i następnie chorych, u których nie stwierdzono progresji choroby, losowo przydzielono do ramion z immunoterapią podtrzymującą (niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) albo do ramienia z placebo. Nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w ramieniu ze skojarzoną immunoterapią wobec placebo (9,2 miesiąca wobec 9,6 miesiąca; zmniejszenie ryzyka

zgonu o 8%) ani w ramieniu z niwolumabem wobec placebo (10,4 miesiąca wobec 9,6 miesiąca) [3].

Natomiast równoczesne zastosowanie chemioterapii i immunoterapii może doprowadzić do poprawy skuteczności leczenia. Skojarzenie chemioterapii z immunoterapią zwiększa immunogenność guza, a obie metody mają działanie synergistyczne. Pod wpływem chemioterapii dochodzi do śmierci i rozpadu komórek nowotworowych oraz do szybkiego uwalniania dużej ilości antygenów nowotworowych, które są następnie prezentowane limfocytom T przez komórki układu immunologicznego. Zastosowanie przeciwciał przeciwko receptorom lub ligandom programowanej śmierci komórki (PD-L1) na tym etapie przywraca możliwość pobudzenia i aktywacji limfocytów T w węzłach chłonnych, a następnie ich migracji w okolice guza nowotworowego i jego infiltracji. W dalszej kolejności dochodzi do rozpoznawania komórek nowotworowych przez limfocyty T, a następnie ich niszczenia. Na tym etapie zastosowanie immunoterapii pozwala właśnie na przywrócenie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów T w mikrośrodowisku guza [4, 5].

Pierwszym inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego zarejestrowanym w skojarzeniu z chemioterapią do leczenia chorych na DRP w postaci uogólnionej jest atezolizumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1. Jego rejestrację (18 marca 2019 roku) FDA oparła na wynikach podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy IMpower133. Do badania włączono 403 chorych na potwierdzonego cytologicznie lub histologicznie DRP w postaci uogólnionej według klasyfikacji VALG (*Veterans Administration Lung Study Group*), czyli chorych z obecnością zmian przerzutowych, obecnością licznych guzków w płucach lub zmian węzłowych, u których z uwagi na rozległość zmian nowotworowych niemożliwe było zastosowanie radykalnej radioterapii [6]. Chorych poddano chemioterapii (karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min w dniu 1. cyklu w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m² w dniach 1.–3. cyklu trwającego 21 dni). W każdym przypadku stosowano maksymalnie 4 cykle chemioterapii. W jednym z ramion chorzy dodatkowo otrzymywali atezolizumab dożylnie w dawce 1200 mg co 3 tygodnie (n = 201), w drugim ramieniu stosowano placebo (n = 202). Po fazie indukcji chorzy, u których nie stwierdzono progresji choroby, otrzymywali leczenie podtrzymujące (atezolizumab lub placebo) do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W trakcie leczenia podtrzymującego możliwe było przeprowadzenie profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych z osiągniętą kontrolą choroby (całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby). Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i czas przeżycia całkowitego

(OS, *overall survival*) w grupie zgodnej z zaplanowanym leczeniem. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 13,9 miesiąca wykazano istotną statystycznie korzyść z dołączenia atezolizumabu do standardowej chemioterapii z redukcją ryzyka progresji choroby o 23% (PFS: 5,2 wobec 4,3 miesiąca; $p = 0,02$) i redukcją ryzyka zgonu o 30% (OS: 12,3 wobec 10,3 miesiąca; $p = 0,007$) [7]. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 22,9 miesiąca odsetek chorych, u których nie stwierdzono progresji choroby po 12 miesiącach leczenia, wyniósł 51,9% i 30% — odpowiednio dla atezolizumabu i placebo [8]. Odsetek odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie były podobne w obu grupach. Do badania włączano chorych na DRP niezależnie od ekspresji PD-L1, a korzyść z dodania atezolizumabu do chemioterapii w pierwszej linii leczenia obserwowano niezależnie od obciążenia mutacyjnego guza (TMB, *tumor mutation burden*) — iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) zgonu wyniósł w grupie chorych z TMB < 10 mutacji/Mb 0,70, w grupie z TMB \geq 10 mutacji/Mb 0,68, a u chorych z TMB < 16 oraz \geq 16 mutacji/Mb — odpowiednio 0,63 i 0,70 [7]. Częstość działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był podobny w ramieniu z atezolizumabem i w ramieniu z placebo, natomiast w ramieniu z atezolizumabem odnotowano większy odsetek immunozależnych działań niepożądanych (28% wobec 17% w ramieniu z placebo w fazie indukcji leczenia oraz — odpowiednio — 26% wobec 15% w fazie leczenia podtrzymującego). Odsetek chorych, u których zaistniała konieczność czasowego przerwania leczenia z uwagi na działania niepożądane związane z leczeniem atezolizumabem, był niewielki i wynosił 9% w fazie indukcji i 3% w fazie leczenia podtrzymującego, podobnie jak odsetek chorych, u których leczenie zakończono z powodu toksyczności (odpowiednio 4% i 1%). Najczęstsze immunozależne działania niepożądane obejmowały wysypkę (11% wobec 9% dla atezolizumabu i placebo w fazie indukcji oraz 14% wobec 4% dla atezolizumabu i placebo w fazie leczenia podtrzymującego) i niedoczynność tarczycy (4% wobec 0% dla atezolizumabu i placebo w fazie indukcji oraz 10% wobec 1% dla atezolizumabu i placebo w fazie leczenia podtrzymującego). Chorzy w obu ramionach badania raportowali poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HR-QoL, *health-related quality of life*), przy czym poprawa ta była mocniej wyrażona i bardziej długotrwała u chorych w ramieniu z atezolizumabem [9].

W badaniu klinicznym IMpower133 stosowano maksymalnie 4 cykle chemioterapii (karboplatyna i etopozyd). W badaniu klinicznym z randomizacją, którego wyniki opublikowano w 1998 roku, porównywano skuteczność 4 i 6 kursów chemioterapii w leczeniu pierwszej linii chorych na DRP. Nie wykazano znamiennego wydłużenia OS po zastosowaniu 6 cykli chemioterapii [10].

W 2012 roku ukazała się metaanaliza 4 badań klinicznych porównująca skuteczność cisplatyny i karboplatyny

u chorych na DRP. Do metaanalizy włączono dane pochodzące od ponad 660 chorych, spośród których połowa otrzymywała cisplatynę, a połowa karboplatynę w różnych skojarzeniach lekowych. Nie wykazano przewagi cisplatyny nad karboplatyną w zakresie OS (mediana: 9,64 miesiąca u chorych leczonych cisplatyną wobec 9,41 miesiąca u chorych leczonych karboplatyną; $p = 0,32$) i PFS (mediana: 5,46 i 5,33 miesiąca — odpowiednio dla cisplatyny i karboplatyny; $p = 0,25$). Autorzy metaanalizy podkreślają jednak odmienny profil toksyczności obu leków. U chorych leczonych karboplatyną częściej stwierdzano małopłytkowość (71% wobec 39% chorych leczonych cisplatyną; $p < 0,001$), podczas gdy u chorych leczonych cisplatyną częściej występowały nudności i wymioty (72% wobec 63% chorych leczonych karboplatyną; $p = 0,013$), neurotoksyczność (odpowiednio — 19% wobec 7%; $p < 0,001$) i nefrotoksyczność (odpowiednio — 25% wobec 10%; $p < 0,001$) [11]. Skojarzenie karboplatyny i etopozydu z atezolizumabem jest więc pierwszą skuteczniejszą od standardowej chemioterapii opcją terapeutyczną, dla której potwierdzono przewagę w zakresie PFS oraz wydłużenie mediany OS o 2 miesiące u chorych na DRP w postaci uogólnionej. Skojarzenie karboplatyny i etopozydu powinno być zatem rozważane w ramach leczenia.

Skuteczność w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych na DRP wykazano także dla durwalumabu. Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy CASPIAN włączono chorych z postacią uogólnioną choroby, a następnie losowo w stosunku 1:1:1 przydzielono ich do jednego z trzech ramion: ramię A — durwalumab + chemioterapia (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd do 4 cykli), ramię B — durwalumab + tremelimumab + chemioterapia do 4 cykli, ramię C — chemioterapia do 6 cykli. U chorych, którzy zostali poddani immunoterapii, leczenie podtrzymujące prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dodatkowo w ramieniu C chorzy, u których nie stwierdzono progresji choroby po zakończeniu chemioterapii, mogli być poddani elektrywnemu napromienianiu ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie dostępne są wyniki badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia w ramionach A i C. Podobnie jak dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu IMpower133, również dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu CASPIAN wykazano przewagę w zakresie OS wobec wyłącznej chemioterapii. Dodanie durwalumabu wiązało się z wydłużeniem mediany OS o blisko 3 miesiące oraz z redukcją ryzyka zgonu o 27% wobec standardowej chemioterapii (13 miesięcy wobec 10,3 miesiąca; $p = 0,0047$). Korzyść dotyczyła wszystkich podgrup chorych, niezależnie od wieku, płci, obecności zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz rodzaju wybranej przez badacza pochodnej platyny, a także — co ważne — niezależnie od liczby

cykli chemioterapii w ramieniu kontrolnym (4 lub 6). Odsetek działań niepożądanych jakiegokolwiek stopnia był nieco niższy w ramieniu z chemioimmunoterapią i wynosił 31% wobec 36% u chorych poddanych wyłączonej chemioterapii. Podobnie kształtował się odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio — 22% w ramieniu leczenia skojarzonego wobec 26% w ramieniu z samą chemioterapią). Odsetek immunozależnych zdarzeń niepożądanych był wyższy u chorych leczonych durwalumabem i wynosił 20% wobec 3% u chorych otrzymujących standardową chemioterapię [12]. Skojarzenie durwalumabu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii chorych na DRP w postaci uogólnionej zostało zarejestrowane przez FDA pod koniec marca 2020 roku. Natomiast dodanie tremelimumabu do durwalumabu i chemioterapii nie powoduje istotnej statystycznie poprawy w zakresie OS i drugi z pierwszorzędowych punktów końcowych badania nie został spełniony [13].

Badaniem o konstrukcji podobnej do IMpower133 i CASPIAN jest badanie III fazy KEYNOTE-604, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (zgodnie z wyborem badacza — do 4 cykli w obu ramionach). W ramieniu z immunoterapią pembrolizumab podawano przez okres maksymalnie 24 miesięcy. Badanie spełniło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych — w ramieniu z pembrolizumabem wykazano redukcję ryzyka progresji choroby o 25%, natomiast nie wykazano z istotnością statystyczną poprawy rokowania w zakresie OS [14].

Omówienie

Drobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o wyjątkowo złym rokowaniu. Ostatnie lata przyniosły jednak nowe opcje leczenia trzeciej lub kolejnych linii z zastosowaniem niwolumabu lub pembrolizumabu, które charakteryzują się zdecydowanie mniejszym odsetkiem działań niepożądanych niż leczenie systemowe z zastosowaniem chemioterapii. Wydłużenie OS w przypadku skojarzenia atezolizumabu lub durwalumabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

w pierwszej linii leczenia poprawia rokowanie i powinno być nowym standardem w terapii w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Ready N, Farago A, Atmaca A. i wsp. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 14: 237–244.
2. Chung H., Piha-Paul S., Lopez-Martin J. i wsp. 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.* 2019; 15: 618–627.
3. Owonikoko T., Kim H., Govindan R. i wsp. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI), nivo or placebo (PBO) as maintenance therapy in patients (PTS) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first line (1L) platinum-based chemotherapy (CHEMO): results from the double-blind, randomized, phase 3 CheckMate 451 study. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (supl. 2): ii77–ii80.
4. Chen D., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer immune set point. *Nature* 2017; 541: 321–330.
5. Kim J., Chen D. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1492–1504.
6. Micke P., Faldut A., Metz T. i wsp. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer: what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271–276.
7. Horn L., Mansfield A., Szczesna A. i wsp. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
8. Reck M., Liu S., Mansfield A. i wsp. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first line (1L) atezolizumab (ATEZO) plus carboplatin plus etoposide in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann. Oncol.* 2019; 30 (supl. 5): v710–v717.
9. Mansfield A., Kazarnowicz A., Karaseva N. i wsp. 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: 310–317.
10. Veslemes M., Polyzors A., Dimitroulis J. i wsp. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. *J. Chemother.* 1988; 10: 136–140.
11. Rossi A., Di Maio M., Chiodini P. i wsp. 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: 1692–1698.
12. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. i wsp. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.
13. Doniesienie prasowe wytwórcy produktu leczniczego durwalumab; <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2020/imfinzi-confirmed-a-sustained-overall-survival-benefit-in-final-analysis-of-the-phase-iii-caspian-trial-in-1st-line-extensive-stage-small-cell-lung-cancer.html> (dostęp: 17 marca 2020).
14. Doniesienie prasowe wytwórcy produktu leczniczego pembrolizumab; <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2020/Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Combination-with-Chemotherapy-Significantly-Improved-Progression-Free-Survival-Compared-to-Chemotherapy-Alone-as-First-Line-Treatment-for-Extensive-Stage-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx> (dostęp: 6 stycznia 2020).