

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, suplement D



**Miejsce immunoterapii w leczeniu
chorych na drobnokomórkowego
raka płuca**

Pod redakcją
Macieja Krzakowskiego

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, supl. D

WPROWADZENIE (INTRODUCTION)

Drobnokomórkowy rak płuca

Maciej KrzakowskiD1

PRACE PRZEGLĄDOWE (REVIEW ARTICLES)

Epidemiologia, obraz kliniczny oraz systemy oceny zaawansowania klinicznego drobnokomórkowego raka płuca

Epidemiology, clinical presentation and staging systems for small-cell lung cancer

Mateusz M. PolaczekD3

Standard postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Small-cell lung cancer: standards for diagnosis and therapeutic management

Sylvia TaborD7

Immunoterapia w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca

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

Katarzyna StencelD11

OPISY PRZYPADKÓW (CASE REPORTS)

Atezolizumab w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca — opisy przypadków

Atezolizumab in treatment of patients with small-cell lung cancer — case reports

Ewa Kalinka, Igor SymonowiczD16

Długotrwała odpowiedź u chorej na drobnokomórkowego raka płuca po zastosowaniu chemioterapii w skojarzeniu z atezolizumabem — opis przypadku

Durable response in small-cell lung cancer patient treated with chemotherapy and atezolizumab — case report

Adam PłużańskiD20

Drobnokomórkowy rak płuca

Rak drobnokomórkowy stanowi obecnie około 15% wszystkich pierwotnych nowotworów nabłonkowych płuca, co w Polsce oznacza niemal 3500 nowych zachorowań rocznie. Obserwowane w ostatnich latach zmniejszenie zachorowalności wiąże się z ograniczeniem palenia tytoniu. Rak drobnokomórkowy cechuje się znaczną chemiowrażliwością i promieniowrażliwością, ale jego agresywny przebieg naturalny i fakt, że jest rozpoznawany najczęściej w zaawansowanym stadium, wpływają na niezadowalające rokowanie chorych — 5-letnie przeżycie jest udziałem 20–25% chorych w stopniach zaawansowania I–III według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*) i zaledwie niespełna 2% chorych z nowotworem rozpoznanym w stopniu IV. Wymienione wskaźniki nie uległy istotnej zmianie w okresie ostatnich 30 lat, niezależnie od wielu prób poprawy sytuacji, które polegały między innymi na wprowadzeniu jednoczesnej radiochemioterapii lub elektywnego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego. Próby intensyfikowania chemioterapii (np. stosowanie leków cytotoksycznych w dużych dawkach, schematy naprzemiennej chemioterapii albo leczenie podtrzymujące) również nie wpłynęły zasadniczo na rokowanie chorych z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca. Obiecujące obserwacje na temat licznych zaburzeń genetycznych w drobnokomórkowym raku płuca nie znalazły dotychczas potwierdzenia w wynikach prospektywnych badań klinicznych, jednak nadal prowadzone są doświadczenia zmierzające do zidentyfikowania wartościowych celów molekularnych dla leków ukierunkowanych. Drobnokomórkowy rak płuca jest jednym z nowotworów o dużym obciążeniu mutacyjnym, co stanowi teoretyczne uzasadnienie dla podejmowania prób wykorzystania immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Dodanie immunoterapii do chemioterapii może zwiększyć przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, co potwierdziły wyniki badań III fazy u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania. Utrudnieniem w przypadku badań nad immunoterapią u chorych na drobnokomórkowego raka płuca jest mniejsza wartość predykcyjna stanu liganda dla receptora programowanej śmierci typu 1 (PDL-1, *programmed death ligand type 1*) w porównaniu — przykładowo — z niedrobnokomórkowym rakiem płuca — komórki z ekspresją PDL-1 występują z mniejszą częstością i zwykle w przypadku nowotworu w stadium uogólnionym. Przypuszcza się, że bardziej wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii stosowanej w drobnokomórkowym raku płuca może być tzw. obciążenie mutacyjne nowotworu (TMB, *tumour mutation burden*). Przesłanki teoretyczne oraz obiecujące wyniki badań nad kojarzeniem konsolidującej immunoterapii z radioterapią (np. u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania) stanowią uzasadnienie dla prób łączenia obu metod w drobnokomórkowym raku płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca jest nadal poważnym wyzwaniem, ale przykład istotnej ewolucji możliwości leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca daje podstawę do optymizmu związanego z potencjalną wartością leków ukierunkowanych na szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów i dalszym postępem możliwości immunoterapii.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Mateusz M. Polaczek

III Klinika Chorób Płuc i Onkologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Epidemiologia, obraz kliniczny oraz systemu oceny zaawansowania klinicznego drobnokomórkowego raka płuca

Epidemiology, clinical presentation and staging systems for small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Mateusz Polaczek
Oddział X, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
Tel.: 22 431 22 18
Faks: 22 431 24 08
e-mail: polaczek@me.com

STRESZCZENIE

Rak płuca jest główną przyczyną śmiertelności nowotworowej wśród mężczyzn i kobiet. Udział raka drobnokomórkowego we wszystkich przypadkach raka płuca zmniejsza się na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, co należy wiązać ze zmniejszeniem konsumpcji tytoniu. Obecnie rak drobnokomórkowy stanowi 15% wszystkich przypadków raka płuca.

Objawy raka płuca są niecharakterystyczne i zależą od umiejscowienia oraz zaawansowania nowotworu, a wobec dynamicznego wzrostu i niekorzystnego rokowania powinny być szybko zauważone w celu ustalenia rozpoznania. Prawidłowe leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca opiera się na określeniu zaawansowania klinicznego nowotworu przy pomocy obowiązujących systemów klasyfikacyjnych: zmodyfikowanego systemu VALSG lub klasyfikacji TNM według IASLC.

Słowa kluczowe: rak drobnokomórkowy, palenie tytoniu, ocena zaawansowania

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of cancer-related deaths among males and females worldwide. The proportion of small-cell lung cancer among all primary lung neoplasms is decreasing, which should be correlated with limitation in tobacco consumption in the recent thirty years. Small-cell lung cancer represents about 15% of all lung cancer cases.

The signs and symptoms of small-cell lung cancer are not specific, they depend on specific localization of primary tumor and sites of metastatic lesions. Early detection is essential, as this cancer grows rapidly and the prognosis is poor. Appropriate management is based on adequate clinical staging with the use of modified VALSG scale and TNM by IASLC.

Key words: small-cell lung cancer, tobacco smoking, staging

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wprowadzenie

W 2012 roku na świecie stwierdzono około 1,82 mln nowych zachorowań oraz 1,6 mln zgonów spowodowanych przez raka płuca, co stanowiło około 17% przypadków nowotworów u mężczyzn i 9% wśród kobiet. Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym i wiodącą przyczyną zgonów w 91 krajach u mężczyzn i w 17 u kobiet. Z szacunków wynika, że w samych Stanach Zjednoczonych w 2019 roku stwierdzono łącznie ponad 228 tys. nowych zachorowań, co ustępuje jedynie

nowotworowi piersi, lecz łączna liczba zgonów (ponad 142 tys.) przewyższa istotnie liczbę zgonów spowodowanych wszystkimi pozostałymi nowotworami złośliwymi [1–4]. W Polsce liczba nowych zachorowań wciąż ustępuje liczbie zgonów — np. w 2017 roku stwierdzono 21 545 nowych przypadków i 23 324 zgony, a paradoks tej obserwacji wynika najpewniej z niepełnego pokrycia prowadzonym rejestrem wszystkich nowych przypadków [5].

Wśród całej populacji chorych na raka płuca szczególnie wyróżnić należy chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który charakteryzuje się

szybkim czasem podwojenia, dynamicznym wzrostem, wczesnym tworzeniem odległych przerzutów oraz wysoką chemio- i radiowrażliwością [6].

Epidemiologia raka drobnokomórkowego

W obejmującym lata 1995–2007 europejskim badaniu EUROCARE-5 DRP stanowił 12,9% wszystkich nowotworów płuca u mężczyzn i 15,0% wśród kobiet, ale w tych populacjach w — odpowiednio — 24,4 i 28,9% przypadków nie ustalono typu histologicznego [3, 7]. W podobnie zaprojektowanym — obserwacyjnym — badaniu amerykańskim, obejmującym połączone rejestry NPCR (*National Program for Cancer Registry*) i SEER (*Surveillance, Epidemiologic, and End Results*), w latach 2004–2009 DRP odpowiadał za 14% wszystkich raków płuca wśród mężczyzn i 16% wśród kobiet, a szczyt zapadalności przypadał na 8. dekadę życia. W latach prowadzenia obserwacji wykazano stopniowy powolny spadek współczynnika zapadalności na DRP, szczególnie wyraźny w populacji mężczyzn i wynoszący 3,4% rocznie (współczynniki zapadalności na raka gruczołowego w wymienionym okresie nieznacznie wzrastały dla obu płci) [8].

Jak już wielokrotnie udowodniono, częstość DRP wyraźnie się zwiększa w populacjach o wysokim współczynniku zapadalności, w których nieodłącznie obserwuje się wysokie odsetki palaczy tytoniu. Wykazali to Hanai i wsp., porównując występowanie raka płuca w okolicy Osaki w Japonii oraz w Północnej Anglii. Istotne rozpoznań palenia tytoniu w Północnej Anglii wiązało się ze zwiększonym odsetkiem przypadków DRP (ponad 5% u mężczyzn i niemal 20% u kobiet, u których częstość występowania DRP w latach 1974–1978 wynosiła aż 30,5%) [9].

Udział palenia tytoniu w etiopatogenezie DRP jest bezsprzeczny — ponad 90% przypadków występuje u czynnych i byłych palaczy. Ryzyko względne zachorowania na DRP istotnie wzrasta w populacji palaczy tytoniu (wśród obecnie palących — 42-krotnie), a szczególnie narażona jest najprawdopodobniej grupa palących kobiet, dla których ryzyko względne może wzrastać w niektórych obserwacjach nawet 79,9-krotnie. Najsilniejszy pojedynczy czynnik ryzyka stanowi długi czas ekspozycji (ponad 40 lat), a następnie liczba paczolat oraz liczba aktualnie wypalanych papierosów [10]. W analizie rejestrowej z Kanady i 11 państw Europy, obejmującej 13 169 przypadków raka płuca w latach 1985–2005, DRP stanowił 19,8% przypadków wśród kobiet i 21,9% przypadków wśród mężczyzn. W tej analizie palenie tytoniu najsilniej zwiększało ryzyko zachorowania właśnie na DRP (w stosunku do innych typów histologicznych), ale co najciekawsze, ryzyko nie było istotnie zwiększone w populacji palących kobiet (iloraz ryzyka — odpowiednio — dla mężczyzn i kobiet:

45,7 i 21,7), co stoi w pewnej sprzeczności z wcześniej przytaczanymi danymi. Inaczej opisany, lecz podobnie rozumiany był pojedynczy najsilniejszy czynnik ryzyka, którym było w tej obserwacji wczesne rozpoczęcie palenia tytoniu [11].

Wobec przytaczanych faktów można sądzić, że zmniejszenie powszechności palenia tytoniu w ostatnich 30 latach wpłynęło na odwrócenie trendów. Od 1990 roku obserwuje się zmniejszający się odsetek DRP wobec wszystkich typów histologicznych raka płuca, co było już wcześniej omawiane dla okresu 2004–2009, a widoczne jest również w analizie porównującej lata 1986 i 2002, gdy w Stanach Zjednoczonych odsetki DRP wynosiły — odpowiednio — 17,26% i 12,95% [2].

Z danych epidemiologicznych wynika, że w ostatnim półwieczu poprawie uległy współczynniki przeżycia — w Stanach Zjednoczonych przeżycie 2-letnie w chorobie rozległej wynosiło w 1973 roku 1,5%, a w 2000 roku współczynnik wzrósł do 4,6%; współczynnik przeżycia 5-letniego w chorobie ograniczonej wynosił zaś 4,9% w 1973 roku oraz 10,0% w roku 1998 [2]. Niekorzystne są również wyniki europejskie — w latach 1980–1997 średni roczny odsetek przeżycia w postaci rozległej raka DRP wynosił tylko 16%. Obserwowana poprawa wyników leczenia w danych amerykańskich może być związana ze zwiększonym udziałem chemioterapii oraz poprawą jakości radioterapii (w tym ze stosowaniem profilaktycznego napromieniania mózgowia) [12].

Niestety przytaczane dane rejestrowe stanowią ograniczone i niekompletne źródło wiedzy, często są niejednorodne i niekompletne oraz nie mogą podlegać porównaniu, a zastosowana metodologia wpływa na pozorną poprawę pewnych parametrów. Znany jest przykład lepszych współczynników przeżywalności w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Środkowej w odniesieniu do Wielkiej Brytanii i państw skandynawskich; różnicę wykazali Butler i wsp., wskazując, że wykluczenie z analizy przeżycia osób bez potwierdzenia histologicznego lub wybiórcza analiza cząstkowej populacji danego kraju wpływają na pozorną poprawę parametrów przeżycia (np. odsetek przeżyć 5-letnich), które w kraju o wysokim poziomie opieki zdrowotnej, jak Dania, przy pełnym objęciu populacji rejestrem i dobrej jakości danych wypadają dużo gorzej [7, 13]. Cytowane wcześniej dane należy zawsze interpretować bardzo ostrożnie.

Obraz kliniczny raka drobnokomórkowego

Objawy związane z DRP nie są specyficzne dla tego typu histologicznego i żaden z nich nie jest patognomiczny. Najczęściej występują lokalizacja centralna i związek z dużymi oskrzelami — podstawowymi objawami są kaszel, krwiotłucie, zaburzenia oddychania

i zapalenia płuca związane z wywołaną niedodmą. Lokalny wzrost guza powoduje naciekanie innych struktur, wywołując chrypkę przez porażenie nerwu krtaniowego lub relaksację przepony wskutek naciekania nerwu przeponowego; poza tym obserwuje się dysfagię, ból ściany klatki piersiowej, często zespół żyły głównej górnej, powiększone i wyczuwalne węzły chłonne w dołach nadobojczykowych, rzadziej wysięk osierdziowy przebiegający z tamponadą. Objawy związane z przerzutami odległymi każdorazowo zależą od specyficznej lokalizacji — niewątpliwie przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym wymagają największej uwagi i powinny być czynnie poszukiwane/wykluczane u każdego chorego z rozpoznaniem DRP. Niejednorodna jest również grupa objawów paraneoplastycznych w przebiegu DRP — najczęstsza kacheksja mediowana jest przez czynnik martwicy nowotworu (TNF *tumour necrosis factor*), rzadsze są endokrynne zespoły paraneoplastyczne (np. zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny lub spektakularnie przebiegający zespół ektopowego wydzielania kortykotropiny). Wśród zespołów paraneoplastycznych

należy wymienić również rzadkie zespoły neurologiczne i hematologiczne [6].

Zestawienie objawów klinicznych obserwowanych w przebiegu DRP zawiera tabela 1.

Systemy oceny zaawansowania klinicznego

Ocena zaawansowania DRP była przez lata wykonywana z wykorzystaniem systemu zaproponowanego na początku lat 70. XX wieku dla wszystkich raków płuca przez organizację *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALSG), który wyróżniał chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i rozległą (ED, *extensive disease*). W postaci LD zmiana nie przekraczała jednej połowy klatki piersiowej, mogąc obejmować jednostronne węzły chłonne śródpiersia i nadobojczykowe, przy założeniu, że całą zmianę można było objąć jednym polem napromieniania. Pozostałe przypadki, w tym związane z nowotworowym zajęciem osierdza i opłucnej, klasyfikowane były jako ED [14].

Tabela 1. Objawy związane z rakiem drobnokomórkowym (wg [6])

Objawy związane z miejscowym wzrostem guza:

- kaszel — podrażnienie i ucisk oskrzela
- krwiotłucie — centralny guz, rozpad w guzie
- świst — zwężanie światła oskrzela
- gorączka — w przebiegu zapalenia płuc
- duszność — zamknięcie dużego oskrzela, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy

Objawy związane z naciekaniem okolicznych struktur:

- chryпка — naciekanie wstecznego nerwu krtaniowego
- uniesienie przepony — naciekanie lub ucisk na nerw przeponowy
- dysfagia — ucisk lub naciekanie przełyku
- ból ściany klatki piersiowej — naciekanie opłucnej lub struktur kostnych klatki piersiowej
- zespół żyły głównej górnej
- tamponada serca — w przebiegu wysięku osierdziowego
- powiększenie węzłów chłonnych na szyi w dołach nadobojczykowych

Objawy związane z przerzutami poza klatką piersiową: najczęściej przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przerzuty w wątrobie, nadnerczach i kościach

Objawy zespołów paraneoplastycznych (ich wystąpienie nie świadczy o uogólnieniu procesu nowotworowego):

- objawy ogólne: utrata masy ciała, kacheksja, zmęczenie
- endokrynopatie:
 - zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, przebiega z hiponatremią (osłabienie, zaburzenia świadomości, odwodnienie, nudności)
 - zespół Cushinga, osłabienie, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hipernatremia, hipokaliemia, zasadowica, wysokie stężenia hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu
- zespoły neurologiczne
 - zespół uszkodzenia mózgu
 - zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych
 - polineuropatia czuciowa
 - zespół Eatona–Lamberta
 - retinopatia nowotworowa
- zespoły hematologiczne
 - niedokrwistość chorób przewlekłych
 - odczyny białaczkowe (leukocytoza)
 - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (zespół Trousseau)

W 1989 roku *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) zaproponowało — obowiązującą w praktyce klinicznej do dzisiaj — modyfikację, w której LD zdefiniowano jako zmianę możliwą do objęcia jednym polem, z możliwością zajęcia jednostronnych do guza węzłów wnęki i śródpiersia oraz nadobojczykowych, a także przeciwnych węzłów śródpiersia i nadobojczykowych, z dopuszczeniem obecności jednostronnego płynu w opłucnej. Pozostałe przypadki, niespełniające kryterium LD, klasyfikowane były do grupy ED [15, 16]. Modyfikacja IASLC jest uzasadniona z punktu widzenia danych, które opublikowali między innymi Shepherd i wsp. oraz Micke i wsp. — autorzy ci dowodzą, że rozróżnienie grup chorych przy pomocy prawidłowego systemu klasyfikacyjnego skutkuje zastosowaniem różnych form leczenia i lepszym rokowaniem [15, 17].

W 2007 roku IASLC przyjęła, aby zaawansowanie kliniczne DRP ustalać przy użyciu systemu TNM według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), początkowo według 7., obecnie zaś — z niemal 2-letnim opóźnieniem — według zaadaptowanej 8. edycji. Prawidłowo określając cechy T (*tumor*, guz), N (*node*, węzły) i M (*metastasis*, przerzuty), można wyróżnić między innymi stadium ograniczone (LS, *limited-stage*), odpowiadające zaawansowaniu klinicznemu w stopniach I, II i III, pod ważnym warunkiem możliwości bezpiecznego zaplanowania pola napromieniania, co wyłącza część guzów T3 i T4 (najczęściej wobec licznych guzków satelitarnych w tym samym płacie lub płucu). Stadium LS obejmuje postać szczególną, która nie jest oficjalnie wyróżniana, ale jest klinicznie przydatna — stadium bardzo ograniczone (*very limited stage*), stosowane głównie w odniesieniu do zmian T1 i T2. Pozostałe przypadki są zaliczane do stadium uogólnienia (ES, *extensive-stage*) — odpowiadającego stopniom IVA i IVB oraz obejmującego część przypadków raka w stopniu III z cechami T3 i T4, jeśli niemożliwe jest objęcie zmiany radykalnym polem napromieniania [6]. Klasyfikacja ta ma sens praktyczny i została użyta w opublikowanych niedawno badaniach IMpower133 [18] i CASPIAN [19], które badały zastosowanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na DRP.

Podsumowanie

Poprawy wyników leczenia chorych na DRP należy przypuszczalnie upatrywać w zrozumieniu mechanizmów patogenezy omawianego nowotworu. Dalsze ograniczanie rozpowszechnienia palenia tytoniu istotnie zmniejsza odsetek DRP w całej populacji.

Prawidłowo skonstruowane systemy klasyfikacji zaawansowania klinicznego pozwalają lepiej dobierać chorych do najnowszych metod leczenia, które istotnie wydłużają życie i wpływają na poprawę odsetków przeżyć rocznych i 5-letnich.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. i wsp. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136: 359–386.
2. Govindan R., Page N., Morgensztern D. i wsp. 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: 4539–4544.
3. Francisci S., Minicozzi P., Pierannunzio D. i wsp. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: results from the EU-ROCARE-5 study. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 2242–2253.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69: 7–34.
5. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. 2019; Version 2.2020.
7. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23–34.
8. Houston K.A., Henley S.J., Li J. i wsp. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung Cancer* 2014; 86: 22–28.
9. Hanai A., Benn T., Fujimoto I., Muir C. Comparison of lung cancer incidence rates by histological type in high and low incidence countries, with reference to the limited role of smoking. *Jpn J. Cancer Res.* 1988; 79: 445–452.
10. Khuder S.A. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31: 139–148.
11. Pesch B., Kendzia B., Gustavsson P. i wsp. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int. J. Cancer* 2012; 131: 1210–1219.
12. Janssen-Heijnen M. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245–258.
13. Butler C.A., Darragh K.M., Currie G.P., Anderson W.J.A. Variation in lung cancer survival rates between countries: do differences in data reporting contribute? *Respir. Med.* 2006; 100: 1642–1646.
14. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 4: 31–42.
15. Micke P., Faldut A., Metz T. i wsp. Staging of 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.
16. Carter B.W., Glisson B.S., Truong M.T., Erasmus J.J. Small-cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *RadioGraphics* 2014; 34: 1707–1721.
17. Shepherd F.A., Ginsberg R.J., Haddad R. i wsp. Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1592–1597.
18. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. i wsp. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
19. 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 randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.

Sylwia Tabor

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Standard postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Small-cell lung cancer: standards for diagnosis and therapeutic management

Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Tabor
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
e-mail: sylwia.tabor@coi.pl

STRESZCZENIE

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) należy do grupy niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych płuca. Charakteryzuje się najczęściej występującą lokalizacją okołowąkową i wysoce złośliwym przebiegiem klinicznym. Podstawową metodę leczenia stanowi chemioterapia (CHT) oparta na pochodnych platyny. Jednoczasowa radiochemioterapia (RCHT) jest metodą z wyboru w chorobie ograniczonej. Skojarzenie etopozydu z cisplatyną lub karboplatiną stosowane jest standardowo jako pierwsza linia leczenia w stadium uogólnienia. Profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) jest postępowaniem rekomendowanym u chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na pierwotnie zastosowaną CHT. Leczenie chorych z nawrotem DRP jest uzależnione od czasu trwania odpowiedzi na RCHT lub CHT.

Słowa kluczowe: rak drobnokomórkowy płuca (DRP), chemioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Small-cell lung cancer (SCLC) is defined as a poorly differentiated pulmonary neuroendocrine tumor. It is characterized by frequent central localization within the chest and aggressive clinical course. Platinum based chemotherapy is a main method of treatment. The concurrent chemo-radiation is the method of choice for limited stage SCLC. A combination of etoposide and cisplatin or carboplatin remains a standard of care for extensive stage SCLC. Prophylactic cranial irradiation (PCI) is recommended for patients who achieved an objective response to initial chemotherapy. Treatment of relapsed SCLC depends on duration of response to chemo-radiation or chemotherapy.

Key words: small-cell lung cancer (SCLC), chemotherapy, radiotherapy

Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje patomorfologiczne potwierdzenie obecności drobnokomórkowego raka płuca (DRP) oraz określenie stopnia zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych.

Rozpoznanie patomorfologiczne

Materiał do badań patomorfologicznych uzyskuje się przeważnie za pomocą:

- bronchofiberoskopii z pobraniem wycinków z guza, rozmazów komórkowych oraz popłuczyn oskrzelowych;
 - wewnątrzoskrzelowej ultrasonografii (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) z przezoskrzelową biopsją cienko- lub gruboigłową;
 - biopsji nadobojczykowych węzłów chłonnych.
- Ze względu na częstsze występowanie centralne DRP materiał do badania uzyskuje się w głównej mierze za pomocą bronchoskopii (rzadziej — biopsje przezściennne). Inne — rzadko stosowane w diagnostyce DRP

— metody obejmują pobranie płwociny oraz wykonanie mediastinoskopii, mediastinotomii, wideotorakoskopii i torakotomii lub nakłucie jamy opłucnej [1].

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu histologicznego, zgodnie z wytycznymi klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), która umieszcza DRP w grupie nowotworów neuroendokrynnych oprócz wielkokomórkowego raka z odmianą nowotworu złożonego, rakowiaków typowego i atypowego oraz rozlanej hiperplazji neuroendokrynnokomórkowej (zmiana przedinwazyjna). Wykonanie barwień immunohistochemicznych (chromogranina A, synaptofizyna, CD56, TTF-1, MIB-1, AE1/AE3, CAM5.2) nie jest konieczne z wyjątkiem sytuacji wątpliwych. Wskaźnik proliferacji Ki-67 standardowo mieści się w granicach 50–100%. Ocena molekularnych czynników predykcyjnych, np. ekspresji liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand-1*), genu *ERCC1* lub genu dla topoizomerazy II w materiale tkankowym, nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce DRP [2].

Określenie zaawansowania

Zaawansowanie DRP ocenia się obecnie według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastases*) z 2017 roku — stopnie I–III odpowiadają stadium choroby ograniczonej według wcześniej stosowanej klasyfikacji, a stopień IV odnosi się do stadium choroby rozległej [1, 3].

Stopień zaawansowania DRP określa się na podstawie wyników badań obrazowych — najczęściej wykonuje się tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Przed rozpoczęciem leczenia wskazana jest ocena ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania TK z kontrastem dożylnym lub rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Scyntygrafia kości jest wskazana w przypadku obecności objawów klinicznych. Biopsja szpiku jest wskazana u chorych z nieprawidłowościami w morfologii krwi (cytopenia jednej lub kilku linii), co dotyczy jedynie chorych w stopniach I–III [1, 3]. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK) zwiększa dokładność oceny zaawansowania DRP [4], co ma szczególnie istotne znaczenie w grupie chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia o założeniu radykalnym. W ramach diagnostyki wstępnej niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem oraz badania biochemiczne z oceną parametrów wydolności nerek i wątroby, stężenia glukozy, elektrolitów i aktywności dehydrogenazy mleczanowej). U chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub radiochemioterapii (RCHT) zawsze należy przeprowadzić ocenę wydolności układu oddechowego (badanie gazometryczne, spirometria i pletyzmografia) — najważniejsze jest określenie nasilonej objętości wydechowej

w 1. sekundzie (FEV1, *forced expiratory volume — 1st second*), pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenku węgla (DLCO, *diffusing lung carbon monoxide*) [1, 3].

U chorych z obecnością płynu w jamie opłucnej zaleca się wykonanie punkcji z oceną obecności komórek nowotworowych (nieobecność oznacza cechę M0). U chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego wskazane jest również rozważenie możliwości wykonania biopsji zmian podejrzanych o charakter przerzutowy w narządach odległych [1, 3].

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP można rozważyć jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z nowotworem w stopniu zaawansowania klinicznego I–IIA (T1–2, N0, M0) według klasyfikacji TNM, co dotyczy 4–12% chorych [5] i za każdym razem wymaga potwierdzenia w badaniu PET-TK lub mediastinoskopii [4, 5]. Postępowaniem o jednakowej wartości jest radiochemioterapia jednoczesna, pozwalająca uniknąć resekcji mięszu płucnego. W przypadku stwierdzenia DRP w trakcie zabiegu operacyjnego zaleca się wykonanie lobektomii wraz z pełną limfadenektomią (resekcja węzłów chłonnych węłki i śródpiersia). Leczenie chirurgiczne powinno zostać uzupełnione 4–6 cyklami chemioterapii (CHT) według schematów złożonych z cisplatyny i etopozydu (PE) lub karboplatyny i etopozydu (KE), czego uzasadnieniem jest możliwość uzyskania istotnego wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z wyłączną resekcją [6]. W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych podczas badania patomorfologicznego usuniętego materiału należy rozważyć dodatkowo uzupełniającą radioterapię (RT) śródpiersia (napromienianie jest niezbędne, gdy nie została wykonana limfadenektomia).

Radiochemioterapia

Radiochemioterapia (RCHT) jest leczeniem z wyboru u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego z przyczyn innych niż stopień zaawansowania klinicznego, oraz u chorych w stopniach zaawansowania IIB–IIIC (T3–4, N0, M0; T1–4, N1–3, M0) według klasyfikacji TNM. Leczenie skojarzone może być przeprowadzone u osób w zadowalającym stanie sprawności ogólnej: 0–1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), bez istotnych chorób towarzyszących i w przypadku możliwości objęcia całej zmiany nowotworowej wiązką RT. Preferowany schemat stanowi leczenie jednoczesowe ze względu na jego większą skuteczność w zakresie czasu przeżycia

całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem CHT i RT [7]. Zaleca się rozpoczęcie RT obejmującej zmianę pierwotną i zajęte przerzutami oraz sąsiednie niezmiennione węzły chłonne najpóźniej od 2. cyklu CHT. Jednocześnie RCHT można przeprowadzić z wykorzystaniem RT konwencjonalnie frakcjonowanej w dawce 60–66 Gy (30–33 frakcje) lub hiperfrakcjonowanej w dawce 45 Gy (2 frakcje po 1,5 Gy dziennie z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między frakcjami) [7–9]. Chemioterapię według schematu PE rozpoczyna się wraz z RT w dniu 1. i w miarę możliwości należy zastosować 4 pełne cykle w odstępach 21-dniowych. Podczas RCHT nie należy stosować schematu zawierającego skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny (CAV) ze względu na duże ryzyko toksyczności [7–9]. Zgodnie z wynikami badań III fazy RCHT z RT hiperfrakcjonowaną wykazuje przewagę nad RT frakcjonowaną konwencjonalnie głównie w zakresie przeżyć 5-letnich [8] i 2-letnich [9], jednak wiąże się z istotnie większą toksycznością (np. popromienne zapalenie przełyku) [8]. W największym przeprowadzonym do tej pory badaniu III fazy CONVERT, porównującym obie metody, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym o znacznym nasileniu była neutropenia, występująca częściej w grupie z RT hiperfrakcjonowaną, przy czym nie stwierdzono różnic między obiema grupami w zakresie częstości popromiennego zapalenia przełyku o znacznym nasileniu [9].

W sytuacji braku możliwości objęcia całej zmiany dawką należną w ramach jednoczasowej RCHT leczenie rozpoczyna się od wyłącznej CHT. Rekomendowane jest podanie 2 cykli chemioterapii według schematu PE lub KE z następowym dołączeniem radioterapii od 3. cyklu [1, 10].

U chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na CHT, zastosowanie RT klatki piersiowej (30 Gy w 10 frakcjach) wydłuża czas do progresji i zwiększa wskaźnik 2-letniego przeżycia. Korzyść z takiego postępowania odnoszą głównie chorzy z chorobą ograniczoną do narządów klatki piersiowej [1, 11].

Wytyczne *American Society for Radiation Radiology* (ASTRO) wskazują na istotną rolę radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) w leczeniu chorych na DRP w stopniach zaawansowania I i II (T1–2, N0, M0), z potwierdzoną nieobecnością przerzutów w węzłach chłonnych i obwodowym umiejscowieniem guza. Stanowisko to nie opiera się na wynikach badań klinicznych z randomizacją, ale metoda może być rozważana u osób niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego czy jednoczasowej RCHT [12]. W przypadku SBRT konieczne jest — analogicznie jak w przypadku leczenia chirurgicznego — zastosowanie uzupełniającej CHT.

Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Najczęściej stosuje się schemat PE (cisplatyna 75–80 mg/m² dożylnie w dniu 1. lub 30 mg/m² w dniach 1.–3. oraz etopozyd dożylnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1.–3.; cykl 21-dniowy). W zależności od odpowiedzi i tolerancji podaje się 4–6 cykli. W przypadku współwystępującego zaburzenia czynności nerek cisplatynę można zastąpić karboplatiną w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5 lub 6, stosowaną dożylnie w dniu 1. cyklu. Stosowanie schematu CAV (cyklofosamid dożylnie w dawce 1000 mg/m², doksorubicyna dożylnie w dawce 45 mg/m² oraz winkrystyna dożylnie w dawce 2 mg — wszystkie leki w dniu 1.) jest obecnie ograniczone ze względu na brak przewagi w porównaniu ze schematami 2-lekowymi z pochodnymi platyny i większą toksycznością [13]. Stosowanie połączenia cisplatyny lub karboplatyny z irynotekaniem okazało się skuteczniejsze od CHT schematem PE w populacji azjatyckiej [14] i jest dopuszczalne w części światowych zaleceń, jednak nie zostało potwierdzone u chorych rasy białej [15].

Elektywne radioterapie ośrodkowego układu nerwowego

Profilaktyczne (elektywne) napromienianie mózgu (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) stosowane po zakończeniu leczenia systemowego lub RCHT istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz wpływa na wydłużenie OS. Standardowa dawka wynosi 25 Gy podawanych w 10 frakcjach, leczenie powinno się rozpocząć w terminie 2–5 tygodni od zakończenia CHT. Z uwagi na duże ryzyko toksyczności PCI nie powinna być kojarzona jednocześnie z leczeniem systemowym. Metoda ta jest postępowaniem rekomendowanym u chorych leczonych radykalnie oraz z chorobą uogólnioną w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na CHT [16, 17]. Kwalifikowanie do PCI chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania powinno być jednak ostrożne w przypadku osób w gorszym stanie sprawności i ze względu na ryzyko popromiennego uszkodzenia mózgu (np. chorzy w starszym wieku, z utrzymującymi się objawami toksyczności CHT oraz wyjściowym zaburzeniem funkcji poznawczych).

Postępowanie u chorych z nawrotem choroby

Leczenie chorych z nawrotem DRP uzależnione jest od czasu trwania odpowiedzi na pierwotnie zastosowaną RCHT lub CHT oraz od bieżącego stanu sprawności. Reindukcję wcześniejszym schematem można rozważyć u chorych z nawrotem po przynajmniej 3 miesiącach od

jego zakończenia, a średni odsetek odpowiedzi wynosi wówczas około 25%. Chorych z odpowiedzią trwającą krócej niż 3 miesiące i w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–2) można zakwalifikować do CHT topotecanem ($1,5 \text{ mg/m}^2$ dożylnie przez 5 dni) stosowanym w rytmie co 21 dni [18]. W sytuacji progresji w zakresie klatki piersiowej możliwe jest zastosowanie u wcześniej nienapromienianych chorych RT o założeniu paliatywnym. Schematy rekomendowane to 20 Gy w 5 frakcjach, 30 Gy w 10 frakcjach, pojedyncza frakcja 8 Gy. Zawsze należy rozważać kwalifikację do badania klinicznego. Chorzy w złym stanie sprawności (ECOG 3–4) powinni zostać objęci jedynie postępowaniem objawowym [1, 3, 4].

Piśmiennictwo

- Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. *Onkol. Prakt. Klin.* 2019; 5: 21–53.
- Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. i wsp. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
- Kalemkerian G.P., Loo B.W., Akerley W. i wsp. NCCN guidelines insights: small cell lung cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16: 1171–1182.
- Zhao H., Ren D., Liu H. i wsp. Comparison and discussion of the treatment guidelines for small-cell lung cancer. *Thorac. Cancer* 2018; 9: 769–774.
- Low M., Ben-Or S. Thoracic surgery in early-stage small-cell lung cancer. *Thorac. Surg. Clin.* 2018; 28: 9–14.
- Gaspar L.E., McNamara E.J., Greer Gay E. i wsp. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin. Lung Cancer* 2012; 13: 115–122.
- Fried D.B., Morris D.E., Poole C. i wsp. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4837–4845.
- Turrisi A.T., Kim K., Blum R. i wsp. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 265–271.
- Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L. i wsp. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1116–1125.
- Früh M., Ruyscher D.D., Popat S. i wsp. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 24: 99–105.
- Slotman B.J., van Tinteren H., O’Praag J. i wsp. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36–42.
- Simone C.B., Bogart J.A., Cabrera A.R. i wsp. Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2020; 10: doi.org/10.1016/j.prro.2020.02.009.
- Sundström S., Bremnes R.M., Kaasa S. i wsp. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years’ follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4665–4672.
- Shao N., Jin S., Zhu W. i wsp. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 470–472.
- Hanna N., Bunn Jr. P.A., Langer C. i wsp. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2038–2043.
- Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 476–484.
- Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. i wsp. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 664–672.
- O’Brien M.E., Ciuleanu T.E., Tsekov H. i wsp. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5441–5447.

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 DERP 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 DERP stwierdza się obecność przerzutów krwiopochodnych z wysokim odsetkiem zajęcia

ośrodkowego układu nerwowego. Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na DERP 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 DERP 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	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]	CASPIAN — 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, wynosił 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 wynosił w grupie chorych z TMB < 10 mutacji/Mb 0,70, w grupie z TMB ≥ 10 mutacji/Mb 0,68, a u chorych z TMB < 16 oraz ≥ 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, wielośrodkowego 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 elektywnemu 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 wyłącznie 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).

Ewa Kalinka, Igor Symonowicz

Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Atezolizumab w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca — opisy przypadków

Atezolizumab in treatment of patients with small-cell lung cancer — case reports

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Kalinka
Klinika Onkologii
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi
e-mail: ewakalinka@wp.pl

STRESZCZENIE

Opisane przypadki dotyczą przebiegu leczenia u dwojga chorych na drobnokomórkowego raka płuca karboplatiną z etopozydem w indukcji odpowiedzi skojarzonymi z atezolizumabem w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności w ramach badania IMpower133. Pierwszy opisywany przypadek dotyczy chorej, która otrzymała 32 cykle atezolizumabu bez istotnej toksyczności, aż do progresji, która wówczas wystąpiła. Drugi przypadek dotyczy chorego leczonego 17 miesięcy powyższym schematem, u którego nie stwierdzono progresji choroby, lecz leczenie zakończono z powodu osłabienia.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszej linii, atezolizumab

ABSTRACT

The described case reports present the course of treatment of two patients with untreated small-cell lung cancer with carboplatin with etoposide in response induction and atezolizumab in induction and maintenance until progression or unacceptable toxicity within the IMpower133 trial. In the first case atezolizumab was given for 32 cycles without important toxicity when progression occurred. In the second case treatment was given for 17 months but therapy was discontinued due to weakness grade 3 without cancer progression progression.

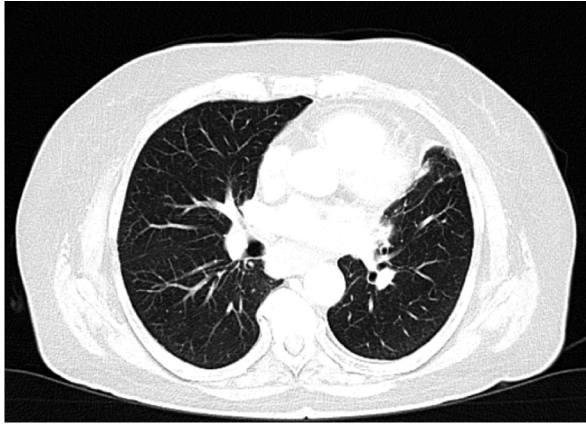
Key words: small-cell lung cancer, first line therapy, atezolizumab

Przypadek nr 1

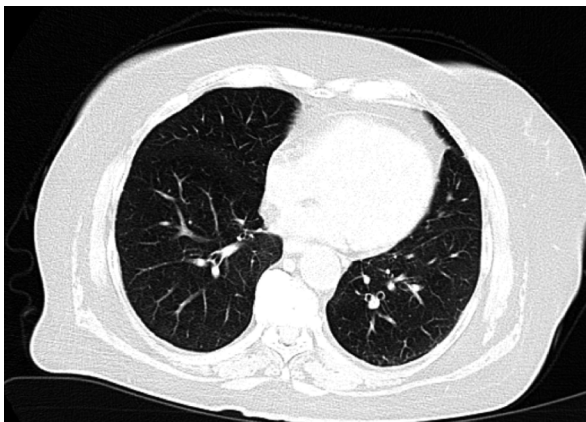
W czerwcu 2016 roku do ośrodka została skierowana chora w wieku 68 lat, u której rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca w stadium IV według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*). W dniu 19 czerwca 2016 roku chora została włączona do badania GO30081 (IMpower133) po podpisaniu formularza świadomej zgody według zasad *Good Clinical Practice* (GCP). W trakcie oceny przesiewowej stwierdzono obecność zmian mierzalnych (guz płuca lewego — 100 × 55 mm, węzły chłonne śródpiersia — 22 × 25 mm i 15 × 16 mm oraz guz śledziony — 55 × 30 mm) według klasyfikacji RECIST (*Respon-*

se Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1. U chorej stwierdzono cukrzycę typu 2 (od 2015 roku — leczoną metforminą), nieimmunologiczną niedoczynność tarczycy (od 2014 roku — leczoną lewotyroksyną), kamicę pęcherzyka żółciowego, dysfunkcję struny głosowej (od niesprecyzowanego czasu). Pacjentka odczuwała też ból w nadbrzuszu (od niesprecyzowanego okresu — leczony omeprazolem) oraz ból w klatce piersiowej (od czerwca 2016 roku; w marcu 2017 roku ból ustąpił po leczeniu paracetamolem z tramadolem i kodeiną oraz — w późniejszym etapie — morfiną). Odnotowano aktywny nikotynizm z obciążeniem 40 paczkolet. Po przeprowadzeniu badań laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń

od normy ani serologicznych cech infekcji wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Po randomizacji rozpoczęto chemio-



Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej z 26.07.2016 roku



Rycina 2. Badanie tomografii komputerowej z 24.04.2018 roku

terapię — chora otrzymała 4 cykle według schematu KE (karboplatyna w dniu 1. AUC 5 i etopozyd przez 3 kolejne dni w dawce 120 mg/m²) w skojarzeniu z atezolizumabem w dawce 120 mg dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie — zgodnie z założeniami badania — miało być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Już we wrześniu 2016 roku zaobserwowano częściową remisję według kryteriów RECIST 1.1 oraz według skali *immune-related* RECIST (irRECIST). W listopadzie 2016 roku przeprowadzono profilaktyczne napromienianie mózgowia w dawce 25 Gy.

Po zakończeniu chemioterapii (4 cykle KE) w skojarzeniu z atezolizumabem i stwierdzeniu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie kontynuowano terapię atezolizumabem w dawce jak powyżej do czerwca 2018 roku, kiedy stwierdzono progresję według RECIST 1.1 i irRECIST w badaniach potwierdzających wcześniejsze podejrzenie z kwietnia 2018 roku. Łącznie podano 32 cykle atezolizumabu i nie odnotowano toksyczności ograniczającej dawkę. Wśród zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia stwierdzono: neutropenię 3. stopnia, niedokrwistość 3. stopnia oraz wymioty związane z karboplatyną i etopozydem, hipokaliemię 2. stopnia po 9 miesiącach stosowania atezolizumabu, pogłębienie niedoczynności tarczycy po 10 miesiącach immunoterapii, nietolerancję kontrastu, bóle barku i obrzęki kończyn dolnych po 16 miesiącach stosowania atezolizumabu oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej po 18 miesiącach immunoterapii. Po stwierdzeniu progresji i zakończeniu leczenia atezolizumabem wystąpiły ponadto objawy lękowe. Chora zmarła we wrześniu 2018 roku, po upływie 26 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii w skojarzeniu z atezolizumabem.

Wyniki badań tomografii komputerowej z 26.07.2016 i 24.04.2018 roku oraz przebieg leczenia przedstawiono na rycinach 1–3.



Rycina 3. Przebieg leczenia u chorej

Przypadek nr 2

W lipcu 2016 roku do ośrodka skierowano 64-letniego mężczyznę, u którego rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM. W dniu 21 lipca 2016 roku chory został włączony do badania GO30081 po podpisaniu formularza świadomej zgody według zasad GCP. W trakcie wstępnych badań stwierdzono zmiany mierzalne (guza płuca prawego — 47×43 mm, węzły chłonne śródpiersia — 30×44 mm i szyjne — 22×32 mm) według RECIST 1.1. U chorego stwierdzono ponadto padaczkę (od 2000 roku — leczoną kwasem walproinowym), niedosłuch (od 2013 roku), kamicę pęcherzyka żółciowego (od 2016 roku), bóle w nadbrzuszu (od niesprecyzowanego czasu — leczone pantoprazolem) oraz nikotynizm w wywiadzie (zakończony w 2013 roku) z obciążeniem 40 paczkolat. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych nie zaobserwowano istotnych odchyleń od normy ani serologicznych cech infekcji wirusami HBV, HCV i HIV. W następstwie randomizacji 25 lipca 2016 roku rozpoczęto chemioterapię — zaplanowano 4 cykle według schematu KE (karboplatyna w dniu 1. AUC 5 i etopozyd przez 3 kolejne dni w dawce 120 mg/m^2) w skojarzeniu z atezolizumabem w dawce 120 mg dożylnie co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

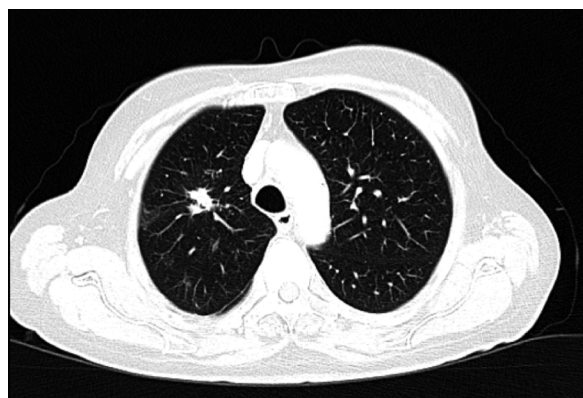
Już we wrześniu 2016 roku stwierdzono częściową remisję według kryteriów RECIST 1.1. oraz według skali irRECIST. W listopadzie 2016 roku chorego poddano profilaktycznemu napromienianiu mózgowia w dawce 25 Gy.

Po zakończeniu chemioterapii (4 cykle) stosowanej w skojarzeniu z atezolizumabem i stwierdzeniu utrzymującej się odpowiedzi na terapię kontynuowano leczenie atezolizumabem w dawce jak powyżej do grudnia 2017 roku, kiedy stwierdzono toksyczność limitującą dawkę. Łącznie podano 24 cykle atezolizumabu. Wśród zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia zaobserwowano neutropenię i niedokrwistość w stopniu 3. dla obu powikłań oraz jadłowstręt w stopniu 2., wymioty w stopniu 2., natomiast po 2 miesiącach leczenia wystąpiła nadczynność tarczycy w stopniu 2., a po 5 kolejnych niedoczynność w stopniu 2., zespół zmęczenia w stopniu 3. oraz ból barku 2. stopnia po 10 miesiącach leczenia. Po 17 miesiącach terapii stwierdzono osłabienie w stopniu 3. (leczenie olanzapiną, chlorprotiksenem, betahistyną, winpocetyną i citalopramem), które było powodem zakończenia leczenia atezolizumabem mimo utrzymującej się częściowej remisji według RECIST 1.1.

Po zakończeniu leczenia pierwszej linii chory nie był poddawany terapii przeciwnowotworowej. Chory zmarł w marcu 2018 roku, po 19 miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii skojarzonej z atezolizumabem.



Rycina 4. Badanie tomografii komputerowej z 21.07.2016 roku

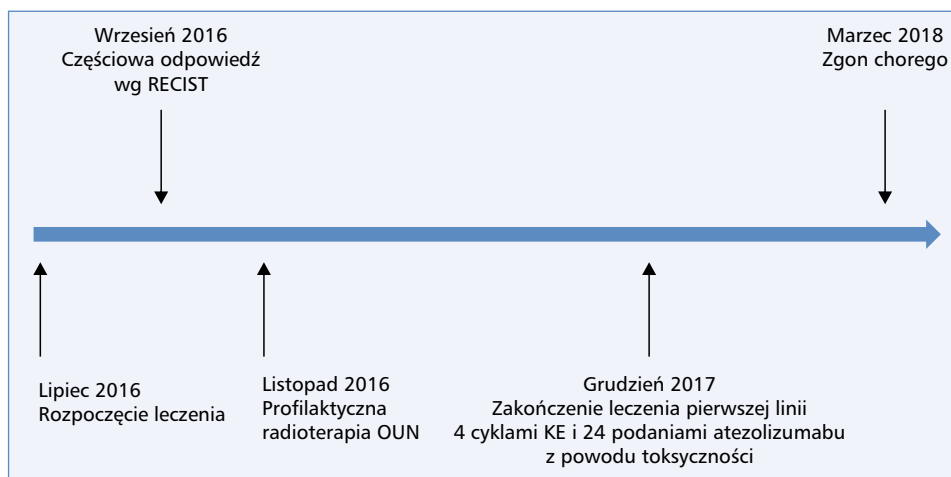


Rycina 5. Badanie tomografii komputerowej z 13.02.2017 roku

Wyniki badań tomografii komputerowej z 21.07.2016 i 13.02.2017 roku oraz przebieg leczenia przedstawiono na rycinach 4–6.

Podsumowanie

W podsumowaniu można stwierdzić, że u obojga chorych prowadzono wielomiesięczną immunoterapię atezolizumabem po leczeniu indukcyjnym chemioimmunoterapią z karboplatyną z etopozydem. U pierwszej chorej po uzyskaniu częściowej remisji po 2 pierwszych miesiącach leczenia stwierdzono progresję po 32 3-tygodniowych cyklach stosowania atezolizumabu, przy dobrej tolerancji. Natomiast u drugiego chorego uzyskano częściową remisję choroby po 2 miesiącach chemioimmunoterapii i do końca życia chorego nie obserwowano progresji. Zakończenie leczenia w tym przypadku nastąpiło z powodu zdarzenia niepożądanego pod postacią nasilonego osłabienia.



Rycina 6. Przebieg leczenia u chorego

Mediana przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych atezolizumabem w badaniu IMpower133 wyniosła 5,2 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego osiągnęła 13,9 miesiąca. Opisane w niniejszej pracy przebiegi kliniczne

wskazują, że część chorych otrzymujących 4 cykle karboplatyny z etopozydem i atezolizumab do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności odnosi długotrwałą korzyść w zakresie kontroli choroby i przeżycia całkowitego.

Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Długotrwała odpowiedź u chorej na drobnokomórkowego raka płuca po zastosowaniu chemioterapii w skojarzeniu z atezolizumabem — opis przypadku

Durable response in small-cell lung cancer patient treated with chemotherapy and atezolizumab — case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy
Instytut Badawczy w Warszawie
e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Drobnokomórkowy rak płuca należy do nowotworów cechujących się wysoką chemiowrażliwością. W stadium rozległego zaawansowania choroby efekty leczenia są niestety krótkotrwałe i u większości chorych dochodzi do progresji choroby. W dwóch badaniach klinicznych z losowym doborem chorych po skojarzeniu przeciwciał przeciwko ligandowi dla receptora PD-1 z chemioterapią uzyskano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego o około 2 miesiące. W pracy przedstawiono opis chorej na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania, która w ramach badania klinicznego IMpower133 otrzymywała karboplatinę z etopozydem w skojarzeniu z atezolizumabem.

Słowa kluczowe: immunoterapia, drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, atezolizumab

ABSTRACT

A small-cell lung cancer is a chemosensitive neoplasm. However in extensive stage of the disease the response is not durable and almost all patients relapse. Recently, in two randomized clinical trials of chemotherapy in combination with anti-PDL-1 immune checkpoint inhibitors 2 months median overall survival benefit was observed. Here we report a case of advanced small-cell lung cancer patient treated with carboplatin and etoposide in combination with atezolizumab recruited to IMpower133 study.

Key words: immunotherapy, small-cell lung cancer, atezolizumab

Wprowadzenie

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) należy do nowotworów cechujących się wysoką wrażliwością na chemioterapię. U chorych w III i IV stadium zaawansowania choroby zastosowanie dwulekowej chemioterapii zawierającej cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem umożliwia uzyskanie ponad 60% obiektywnych odpowiedzi. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyczno-terapeutycznymi u chorych na DRP w przypadku przeciwwskazań

do zastosowania cisplatyny można zastosować schematy zawierające karboplatinę [1]. Niestety skuteczność chemioterapii pierwszej linii nie jest trwała i u większości chorych w zaawansowanym stadium choroby szybko dochodzi do jej nawrotu. W IV stopniu zaawansowania czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi około 10–12 miesięcy. Mimo przeprowadzenia wielu badań żadna z metod leczenia systemowego nie wpłynęła w istotny sposób na dalsze wydłużenie OS [2]. W ostatnim czasie odnotowano pierwszy od kilkunastu

lat postęp w rozwoju możliwości leczenia systemowego DRP w IV stopniu zaawansowania. W dwóch badaniach klinicznych z losowym doбором chorych na zaawansowanego DRP zastosowanie immunoterapii (atezolizumabu i durwalumabu) w skojarzeniu z chemioterapią wpłynęło na wydłużenie OS o około 2 miesiące [3, 4]. W pracy przedstawiono opis przypadku chorej na DRP w IV stadium zaawansowania, u której zastosowano atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badania klinicznego IMpower133.

Opis przypadku

U 71-letniej chorej, palącej około 10 papierosów dziennie od 50 lat, na podstawie wyniku badania patomorfologicznego po wykonaniu biopsji przezoskrzelowej guza płuca prawego, przeprowadzonej pod kontrolą ultrasonografii (USG), ustalono rozpoznanie DRP. W badaniu tomografii komputerowej (TK) płuc stwierdzono guz płuca w płacie górnym prawym o trudnych do określenia wymiarach ze względu na towarzyszącą niedodmę oraz uwidoczniono powiększone grupy węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie prawej, węzłów chłonnych śródpiersia (przyczewic górne i dolne po stronie prawej, podostrogowe, okolicy prawej wnęki) i drobne guzki zlokalizowane obustronnie w miąższu płuc. Łącznie wymiar zmian mierzalnych przyjętych do dalszej oceny według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 wyniósł 128 mm. Chora była w stopniu 1. sprawności ogólnej, ocenionym według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), i zgłaszała niewielką duszność w stopniu 1. nasilenia według klasyfikacji CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Ze względu na współwystępujące obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, stan po angioplastyce tętnic wieńcowych) zdecydowano o kwalifikacji do chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny. Chora od wielu lat przyjmowała bisoprolol i amlodypinę z powodu nadciśnienia tętniczego oraz metforminę z powodu cukrzycy typu 2. Dolegliwości związane z chorobami współwystępującymi były stabilne i nie wymagały modyfikacji leczenia. Nie występowały choroby autoimmunologiczne, mogące stanowić przeciwwskazanie do zastosowania immunoterapii. Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym IMpower133 i przeprowadzeniu procedur fazy przesiewowej chora rozpoczęła chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny ($5 \times \text{AUC}$) i etopozydu (100 mg/m^2 powierzchni ciała) w skojarzeniu z atezolizumabem (1200 mg) lub z placebo, co 3 tygodnie. Po 2 cyklach leczenia w wykonanym badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono zmniejszenie opisywanych zmian mierzalnych do 33 mm, co odpo-

wiadało częściowej remisji według kryteriów oceny odpowiedzi RECIST 1.1. Uzyskana obiektywna odpowiedź została potwierdzona w kolejnym TK, wykonanym po 4. cyklu chemioterapii. W trakcie pierwszych 4 cykli leczenia nie występowała istotna toksyczność chemioterapii ani atezolizumabu, która wymagałaby modyfikacji dawkowania lub wydłużania przerw między kolejnymi cyklami. Zgodnie z wymaganiami protokołu badania klinicznego IMpower133 fazę chemioterapii zakończono po 4 cyklach leczenia, a następnie chora kontynuowała przyjmowanie atezolizumabu lub placebo w fazie leczenia podtrzymującego w dotychczasowej dawce i rytmie. W kolejnych badaniach TK, oceniających skuteczność leczenia, utrzymywała się częściowa odpowiedź uzyskana w fazie chemioterapii. Po zakończeniu zaplanowanych analiz głównych punktów końcowych badania IMpower133 uzyskano od sponsora informację o przeprowadzeniu „odsłepienia” przydziału leku dla uczestników badania. Opisywana chora była leczona atezolizumabem. W trakcie leczenia nie występowały istotne działania niepożądane związane z immunoterapią, wymagające podawania kortykosteroidów lub czasowego wstrzymania terapii. W kwietniu 2020 roku chora nadal kontynuowała leczenie atezolizumabem. W badaniach obrazowych utrzymuje się znacznego stopnia częściowa odpowiedź na leczenie. Aktualny czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) u opisywanej chorej, mierzony od momentu rozpoczęcia leczenia, wynosi 37 miesięcy.

Omówienie

W przeciwieństwie do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) dotychczasowe próby zastosowania immunoterapii u chorych w zaawansowanym stadium DRP nie spełniły oczekiwań. Zastosowanie przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) (pembrolizumab, niwolumab), posiadających rejestrację w Stanach Zjednoczonych, jest ograniczone do chorych po co najmniej jednej linii leczenia i nie ma istotnego wpływu na wydłużenie OS. W ostatnich latach przedstawiono wyniki dwóch badań, w których po dodaniu do standardowej chemioterapii przeciwciał skierowanych przeciwko ligandowi dla receptora PD-1 (anty-PDL-1) — atezolizumabu i durwalumabu — wykazano wpływ na wydłużenie OS u części chorych na DRP. W obu badaniach uzyskano znamienne wydłużenie OS o około 2 miesiące wobec standardowej chemioterapii dwulekowej. Mimo wpływu na OS zastosowanie atezolizumabu lub durwalumabu w niewielkim stopniu wpłynęło na PFS (różnica w medianie PFS wobec chemioterapii wynosiła mniej niż miesiąc). Nie zaobserwowano korzyści w zakresie większej częstości uzyskania obiektywnych odpo-

wiedzi. Opisywany przypadek zalicza się do 12% przypadków chorych, u których w badaniu IMpower133 nie stwierdzono progresji choroby po 12 miesiącach leczenia. Analizując krzywe przeżycia chorych z badań Caspian i IMpower133, można wnioskować, że największą korzyść z zastosowania immunoterapii odnoszą chorzy, u których nie stwierdzono progresji po przynajmniej 4–6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jest to jedynie hipoteza i wymaga potwierdzenia w dalszych analizach. Brak jest opublikowanych informacji o losie chorych z badań Caspian i IMpower133 po co najmniej 3 latach obserwacji. Trudno zatem określić liczbę chorych na DRP odnoszących długotrwale korzyści z zastosowania immunoterapii i zależność korzyści ze stosowania tej grupy leków od kontynuacji leczenia w fazie podtrzymującej lub dodania immunoterapii do chemioterapii. Otwartym zagadnieniem pozostaje czas trwania immunoterapii u chorych bez progresji po zakończonej chemioterapii. Według projektu badania IMpower133 leczenie mogło być kontynuowane do wystąpienia progresji lub braku korzyści klinicznych. Trwają dyskusje na temat wpływu na wyniki badania przyjętej w ramieniu kontrolnym konieczności zastosowania u wszystkich chorych karboplatyny w dawce $5 \times \text{AUC}$ do maksymalnie 4 cykli chemioterapii oraz braku możliwości podania cisplatyny i kontynuacji leczenia do 6 cykli u wybranych chorych. W opisywanym przypadku, ze względu na istniejące u chorej obciążenia kardiologiczne, karboplatyna była lekiem z wyboru. Tolerancja prowadzonego leczenia była bardzo dobra. Nie występowały działania niepożądane związane z atezolizumabem. W badaniach Caspian i IMpower133 częstość działań niepożądanych związanych z immunoterapią

wyniosła — odpowiednio — 19,6% i 39,9%, przy czym większość toksyczności towarzyszących immunoterapii występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Podsumowanie

W opisanym przypadku u chorej zakwalifikowanej do badania klinicznego IMpower133 po zastosowaniu karboplatyny, etopozytu i atezolizumabu osiągnięto ponad 3-letni czas przeżycia bez progresji choroby. Zastosowanie przeciwciał anty-PDL-1 w skojarzeniu ze standardową chemioterapią u części chorych na DRP w stadium zaawansowanym umożliwia uzyskanie korzyści klinicznych. Z uwagi na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia tej grupy leków do praktyki klinicznej, populacja chorych mogących odnieść największą korzyść z immunoterapii w DRP nie została jeszcze określona.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol. Clin. Pract.* 2019; 15: 20–50, doi: 10.5603/OCP.2018.0056.
2. 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.
3. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. i wsp. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
4. 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 randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.