

# VLOGA IN NAPREDEK ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

## ROLE AND ADVANCES OF LUNG CANCER TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Urška Janžič, dr. med., spec.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [urska.janzic@klinika-golnik.si](mailto:urska.janzic@klinika-golnik.si)



### POVZETEK

Zaviralci imunskih kontrolnih točk so bistveno spremenili zdravljenje pljučnega raka, ki je že historično bolezen z zelo slabo prognozo in preživetjem. Največji napredek je bil dosežen pri nedrobnoceličnem raku pljuč, kjer so zaviralci imunskih kontrolnih točk postali standard zdravljenja tako v prvi, kot tudi v drugi liniji. Pri drobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk prvič po desetletjih izboljšali celokupno preživetje. V prispevku so predstavljeni mehanizmi delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk ter ključne klinične študije, ki so dokazale izboljšanje celokupnega preživetja ob zdravljenju z njimi.

### KLJUČNE BESEDE:

drobnocelični rak pljuč, nedrobnocelični rak pljuč, zaviralci imunskih kontrolnih točk

### ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors have significantly transformed the treatment of lung cancer that has historically been a poor prognosis disease. The greatest progress has been achieved in non-small cell lung cancer, where immune checkpoint inhibitors are now the standard treatment in first-line and second-line therapy. In small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors have achieved the first meaningful survival improvement in decades. This article summarizes mechanisms of action and key clinical trials that have exhibited improved survival in lung cancer patients.

### KEY WORDS:

immune checkpoint inhibitors, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer

## 1 UVOD

Pljučni rak je eden najpogostejših rakov solidnih organov in vodilni vzrok smrti zaradi raka na svetu. Dolgo časa je bila edina možnost systemskega zdravljenja zgolj kemoterapija, šele v zadnjih 20 letih se je pričela uveljavljati tudi tarčna terapija, ki pa je učinkovita le pri bolnikih, katerih tumorji imajo prisotne molekularne alteracije (1). Preboj v



zdravljenju je predstavljala uvedba imunoterapije, zlasti zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki omogočajo ponovno aktivacijo protitumorskega imunskega odziva (2).

## 2 MEHANIZEM DELOVANJA ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Imunski sistem ima regulatorne mehanizme, ki preprečujejo pretirano avtoimunsko aktivacijo. Ti mehanizmi vključujejo t. i. imunske kontrolne točke, ki delujejo kot fiziološke zavore imunskega odziva. Tumorske celice pogosto izkoristijo imunske kontrolne točke, da se izognejo prepoznavanju in uničenju s strani limfocitov T. Zdravilne učinkovine iz skupine ZIKT delujejo tako, da zavirajo te zavore in ponovno vzpostavijo učinkovit protitumorski imunski odziv. Poti, po katerih se to zgodi, je več. Največkrat zdravilne učinkovine zavirajo protein programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1); njegov ligand (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) oz. citotoksični T-limfocitni antigen 4 (angl. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4) (3). Zdravilne učinkovine, kot so pembrolizumab, nivolumab (zaviralci PD-1) ter atezolizumab, durvalumab (zaviralci PD-L1), zavirajo interakcijo PD-1/PD-L1. Posledica zaviranja te interakcije je ponovna aktivacija limfocitov T, povečana proliferacija efektorskih limfocitov T, okrepljena citotoksičnost proti tumorskim celicam in okrepljena infiltracija limfocitov T v tumorsko mikrookolje ter posledično uničenje tumorskih celic. Zdravilni učinkovini ipilimumab in tremelimumab zavirata CTLA-4, kar vodi v okrepljeno aktivacijo naivnih limfocitov T, povečanje repertoarja tumorskih antigenov, ki jih limfociti T prepoznajo, in zmanjšanje supresivne aktivnosti regulatornih limfocitov T. Ta mehanizem je dopolnilen zaviranju PD-1/PD-L1, zato so kombinacije zdravljenja pogosto učinkovitejše (4). Mehanizem delovanja različnih vrst ZIKT je prikazan v preglednici 1.

Imunoterapija z ZIKT ni učinkovita pri vseh bolnikih, lahko je prisotna primarna ali sekundarna odpornost na zdravljenje. Med primarne oblike odpornosti sodijo odsotnost tumorskih neoantigenov, t. i. hladno tumorsko mikrookolje, nizko mutacijsko breme ali okvarjena predstavitev antigenov, npr. izguba poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti razreda 1 (MHC-I). Ker MHC-I običajno predstavljajo antigenske peptide citotoksičnim celicam T (CD8+), njihova odsotnost prepreči zaznavo in uničenje rakavih celic, kar jim omogoča neovirano rast. Pri sekundarni oziroma pridobljeni odpornosti nastanejo mutacije v signalnih poteh, povečano izražanje alternativnih zaviralnih receptorjev in presnovno preobrazbo tumorja. Razumevanje teh mehanizmov vodi v razvoj novih terapij (5).

## 3 KLINIČNA UČINKOVITOST ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI NAPREDOVALEM NEDROBNOCELIČNEM RAKU PLJUČ

Uvedba ZIKT je temeljito spremenila zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP). Prvi dokazi o klinični učinkovitosti so izvirali iz študij v drugi liniji systemskega zdravljenja bolezni, ki so pokazale pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s standardnim zdravljenjem z docetakselom (6, 7). Kasneje so ZIKT postali standard tudi v prvi liniji systemskega zdravljenja bolnikov z napredovalim NDRP, najprej pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, nato pa v kombinaciji s kemoterapijo, ne glede na stopnjo izražanja PD-L1 (2).

Raziskavi CheckMate 017 in CheckMate 057 sta pokazali dobrobit v celokupnem preživetju tako za skvamoznocelični, kot za neskvamoznocelični NDRP (6, 7). Študiji sta primerjali monoterapijo z ZIKT proti takrat standardnemu

*Preglednica 1: Mehanizem delovanja zaviralcev PD-1 / PD-L1 in CTLA-4 (3, 4).*

**Table 1: Mechanism of action of PD-1 / PDL-1 and CTLA-4 inhibitors (3, 4).**

	<b>Zaviralci PD-1/PD-L1</b>	<b>Zaviralci CTLA-4</b>
<b>Mesto delovanja</b>	periferija, tumorsko mikrookolje	bezgavke
<b>Glavni učinek</b>	reaktivacija izčrpanih limfocitov T	povečanje aktivacije novih limfocitov T
<b>Selektivnost</b>	tumorsko bolj specifični	manj specifični, širši imunski odziv
<b>Klinični učinek</b>	visoka učinkovitost, dobra toleranca	večja imunomodulacija

PD-1 – protein programirane celične smrti 1; PD-L1 – ligand PD-1; CTLA-4 – citotoksični T-limfocitni antigen 4

## KLJUČNA SPOROČILA

- Zaviralci imunskih kontrolnih točk so monoklonska protitelesa, ki zavirajo receptorje na površini tumorskih celic in s tem omogočijo imunskim celicam, da jih prepoznajo in uničijo.
- Pri nedrobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko učinkoviti tako v monoterapiji, kot tudi v kombinaciji s kemoterapijo in omogočajo dolgotrajna preživetja bolnikov, ki so sicer neozdravljivo bolni.
- Pri drobnoceličnem raku pljuč so zaviralci imunskih kontrolnih točk v kombinaciji s kemoterapijo pripomogli k bistvenemu izboljšanju preživetja, kjer so preživetja končno presešla eno leto.

zdravljenju v drugi liniji, kemoterapiji z docetakselom, in zmanjšali tveganje za smrt za 41 % in 27 %. Podobno izboljšanje sta pokazala tudi pembrolizumab in atezolizumab v drugi liniji zdravljenja proti docetakselu (razmerje tveganj; RT 0,71 za pembrolizumab in RT 0,73 za atezolizumab) (8, 9). Klinična korist je bila ugotovljena v vseh podskupinah, vključno z bolniki z nizkim izražanjem PD-L1. Ti rezultati so uveljavili ZIKT kot novo standardno drugo linijo zdravljenja, tako da so se lahko pričela klinična preskušanja tudi v prvi liniji terapije.

Klinična študija Keynote 024 je pomembno prispevala k uveljavitvi pembrolizumaba v prvi liniji zdravljenja bolnikov z napredovalim NDRP z visokim izražanjem PD-L1  $\geq 50$  % in praktično podvojila preživetje teh bolnikov iz 13,4 meseca na 26,3 meseca (RT 0,65). Še več, po osmih letih od pričetka zdravljenja je živih 24 % bolnikov, za katere lahko smatramo, da so ozdravljeni osnovne rakave bolezni (10, 11). Monoterapija z ZIKT je tako postala možnost zdravljenja za bolnike z visokim izražanjem PD-L1, zlasti kadar kemoterapija zanje ni bila primerna. Zelo podobno zasnovano z nekaj razlikami v vključeni populaciji sta imeli študiji z atezolizumabom (IMpower 110) in cemiplimabom (EMPOWER Lung-01) (12, 13). Obe sta pri pri bolnikih z NDRP in visokim izražanjem PD-L1 na tumorskih celicah pokazali statistično značilno klinično korist. Atezolizumab je zmanjšal tveganje za smrt za 41 %, cemiplimab pa za 43 %. Prav tako sta obe zdravilni učinkovini pokazali dolgotrajen učinek, saj je 5 let po začetku zdravljenja preživel 25–30 % bolnikov, kljub zaključku zdravljenja z ZIKT. Na podlagi teh rezultatov sta se obe zdravilni učinkovini uveljavili ob pembrolizumabu v prvi liniji zdravljenja napredovelega NDRP (14).

Ker so raziskovalci že zgodaj ugotovili, da so izidi monoterapije z ZIKT pri bolnikih z NDRP slabši, kadar je izražanje PD-L1 nizko ( $< 50$  %) ali odsotno, so zasnovali raziskave, v katerih so proučevali kombinacijo ZIKT in kemoterapije na osnovi platine. Kmalu se je izkazalo, da je takšno zdravljenje v primerjavi s samo kemoterapijo klinično učinkovitejše (14). Več kliničnih raziskav je pokazalo klinično korist v širokem spektru bolnikov z različnimi histološkimi različicami NDRP, vključno z neskvamoznimi in skvamoznoceličnimi podtipi. Dodatek pembrolizumaba h kemoterapiji s platino in pemetrekseodom je skoraj prepolovil tveganje za smrt pri bolnikih z neskvamoznoceličnim NDRP (RT 0,49), ki so dosegli srednje celokupno preživetje 22,0 mesecev; le nekoliko slabše izide so imeli bolniki s skvamoznim podtipom NDRP (RT 0,64) s srednjim celokupnim preživetjem 17,1 mesecev (15–18). Podobno se je pokazalo tudi v študiji z atezolizumabom – srednje preživetje 18,6 mesecev (RT 0,79), medtem ko dodatek zdravilne učinkovine proti žilno-epitelijskemu rastnemu dejavniku ni bistveno doprinesla k izboljšanju preživetja teh bolnikov, saj je celokupno preživetje ostalo 19,2 mesecev (RT 0,78) (19, 20).

V kliničnih raziskavah so preučevali tudi sočasno uporabo ZIKT, usmerjeno proti PD-(L)1 in CTLA-4, v kombinaciji s kemoterapijo. Kombinacija nivolumaba z ipilimumabom s samo dvema krogoma kemoterapije prav tako ni bistveno izboljšala predhodnih rezultatov, s srednjim celokupnim preživetjem 15,6 mesecev (RT 0,66). Podobni so bili rezultati tudi pri drugi četverni blokadi, ki vključuje durvalumab, tremelimumab in kemoterapevtski dvojček s platino, s srednjim celokupnim preživetjem 14,0 mesecev (RT 0,77) (21, 22). Pri zdravljenju teh bolnikov se sicer nakazuje večja klinična korist pri tistih z visokim mutacijskim bremenom tumorja ali drugimi negativnimi prognostičnimi dejavniki, kot so zasevki v jetrih ali osrednjem živčevju, vendar bo na dokončne rezultate potrebno še nekoliko počakati (14). Več podrobnosti o omenjenih študijah je zbranih v preglednici 2.

## 4 KLINIČNA UČINKOVITOST ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK PRI NAPREDOVALEM DROBNOCELIČNEM RAKU PLJUČ

Drobnocelični rak pljuč (DRP) je eden najbolj agresivnih solidnih tumorjev, za katerega je značilna izjemno hitra rast,



**Preglednica 2:** Najpomembnejše klinične raziskave zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč.

**Table 2:** Most important clinical trials of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Študija	Primerjalni roki	Linija zdravljenja, populacija	Srednje celokupno preživetje (mesece)	RT	Statistična značilnost
CheckMate 017 (7)	nivolumab proti docetakselu	≥ 2.	9,2 proti 6,0	0,59	p < 0,001
CheckMate 057 (6)	nivolumab proti docetakselu	≥ 2.	12,2 proti 9,4	0,73	p = 0,002
Keynote 010 (8)	pembrolizumab proti docetakselu	≥ 2.	12,7 proti 8,5	0,71	p < 0,001
OAK (9)	atezolizumab proti docetakselu	≥ 2.	13,8 proti 9,6	0,73	p = 0,0003
KEYNOTE-024 (11)	pembrolizumab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	26,3 proti 13,6	0,65	p = 0,005
IMpower 110 (23)	atezolizumab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	20,2 proti 13,1	0,59	p = 0,001
EMPOWER Lung-01 (13)	cemiplimab proti KT	1., PD-L1 ≥50 %	NR proti 14,2	0,57	p = 0,0002
KEYNOTE-189 (15,16)	pembrolizumab + KT proti KT	1., neskvamoznocelični NDRP	22,0 proti 10,7	0,49	p < 0,001
KEYNOTE-407 (17,18)	pembrolizumab + KT proti KT	1., skvamoznocelični NDRP	17,1 proti 11,6	0,64	p < 0,001
IMpower130 (19)	atezolizumab + KT proti KT	1.	18,6 proti 13,9	0,79	p = 0,033
IMpower150 (20)	atezolizumab + bevacizumab + KT proti KT	1., neskvamoznocelični NDRP	19,2 proti 14,7	0,78	p = 0,02
EMPOWER Lung-003 (24)	cemiplimab + KT proti KT	1.	21,9 proti 13,0	0,71	p = 0,0003
CheckMate 9LA (21)	nivolumab + ipilimumab + KT proti KT	1.	15,6 proti 10,9	0,66	p < 0,001
POSEIDON (25)	durvalumab + tremelimumab + KT proti KT	1.	14,0 proti 11,7	0,77	p = 0,003

KT – kemoterapija – kemoterapevtski dvojček s platino (navadno karboplatin); NDRP – nedrobnocelični rak pljuč; NR – ni poročano (angl. not reported); PD-L1 – ligand proteina programirane celične smrti 1; RT – razmerje tveganj

zgodnje metastaziranje in hkrati visoka občutljivost na citotoksično zdravljenje ali obsevanje. Kljub začetni občutljivosti na zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo se bolezen slej ko prej ponovno razširi in je na vsako naslednjo linijo zdravljenja slabše občutljiva. Pred uvedbo imunoterapije z ZIKT je bilo zato zdravljenje DRP zaznamovano z desetletji stagnacije v preživetju bolnikov (26, 27). Od zgodnjih osemdesetih let je bila kombinacija etopozida in platine (cisplatina ali karboplatina) temeljni režim za zdravljenje napredovalega DRP. Ta kombinacija je nadomestila starejše sheme v kombinacijah z antraciklini (npr. doksorubicin, epirubicin), saj je prinesla boljše razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo. Kljub temu da objektivni odgovor na zdravljenje s platino in etopozidom doseže do 80 % bolnikov, je njihovo celokupno preživetje zelo skromno, okoli 10 mesecev, in njihovo dvoletno preživetje znaša manj kot 5 % (26, 28).

Pri bolnikih z DRP je napredovanje bolezn skoraj neizogibno in običajno nastopi v nekaj mesecih po zaključku prve linije zdravljenja, medtem ko so možnosti zdravljenja v drugi liniji omejene, učinkovitost pa skromna. Čeprav je začetni odziv na kemoterapijo večinoma dober, tumor skoraj vedno razvije odpornost, ki je posledica sprememb v popravljalnih mehanizmih DNA, povečanega izražanja antiapoptotičnih beljakovin in klonalne evolucije raka (29, 30). Nove možnosti sistemske terapije pri DRP so bile po uspehu določenih terapij pri NDRP tako nestrpno pričakovane že vsaj dve desetletji.

Obe študiji, ki sta v prvi liniji zdravljenja kombinirali kemoterapevtski dvojček platine z etopozidom in ZIKT, sta bili uspešni; rezultati so prikazani v preglednici 3. Tako atezolizumab kot durvalumab sta pri bolnikih z napredovalim DRP statistično značilno podaljšala preživetje, ki zdaj presega eno leto. Še več, okoli 10 %, ima zelo dobre odzive

na zdravljenje in so živi tudi po petih letih, kar doslej pri napredovalem DRP še ni bilo doseženo (31). Žal na začetku zdravljenja še vedno ne vemo, kateri so ti bolniki, zato bi namreč potrebovali napovedne biološke označevalce, na podlagi katerih bi lahko bolje identificirali bolnike, ki bi od terapije imeli največjo korist, ostalim pa prihranili morebitne hude neželene učinke.

## 5 SKLEP

V zadnjem desetletju so ZIKT postali temelj sodobnega zdravljenja NDRP. Najprej so dokazali učinkovitost v drugi liniji, nato pa so se uveljavili kot standardno zdravljenje v prvi liniji – bodisi kot monoterapija pri visokem izražanju PD-L1, bodisi v kombinaciji s kemoterapijo ne glede na izražanje PD-L1. Največje koristi so bile dosežene pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, ki prejemajo ZIKT v monoterapiji, vendar tudi kombinacija ZIKT s kemoterapijo prinaša bistvene prednosti za bolnike in nekaterim omogoča dolgotrajno preživetje. Dodatek zaviralcev CTLA-4 v kombinaciji z anti-PD-L1 in kemoterapijo dodatno razširja spekter bolnikov, ki imajo klinično korist od ZIKT. Pri DRP je napredek sicer skromnejši, vendar klinično pomemben, saj je prvič po desetletjih raziskav zdravljenja bolnikov z DRP prišlo do izboljšanja celokupnega preživetja na več kot eno leto. Novejše raziskave v zdravljenju raka pljuč se usmerjajo v premagovanje odpornosti na ZIKT, razvoj novih kazalcev ter kombinirane pristope. Pomembno je, da so poleg klinične koristi zdravljenja ustrezno naslovljeni tudi neželeni učinki zdravljenja, ki jih to prinaša.

**Preglednica 3:** Najpomembnejši klinični študiji zaviralcev imunskih kontrolnih točk v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega drobnoceličnega raka pljuč.

**Table 3:** Clinical trials of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for the treatment of extensive stage small-cell lung cancer.

Študija	Primerjalni roki	Linija zdravljenja	Srednje celokupno preživetje (mesece)	RT	Statistična značilnost
IMpower133 (19)	Atezolizumab + KT proti KT	1.	12,3 proti 10,3	0,70	p = 0,007
CASPIAN (32)	Durvalumab + KT proti KT	1.	13,0 proti 10,3	0,73	p = 0,0047

KT – kemoterapija; RT – razmerje tveganj



Imunoterapija z ZIKT je tako bistveno spremenila obravnavo pljučnega raka. Številne klinične študije dokazujejo pomembno podaljšanje preživetja, kar potrjuje njen osrednji položaj v sodobni onkologiji. Pričakovati je nadaljnji razvoj personaliziranih pristopov in novih imunomodulatornih terapij, s pomikom ZIKT v zdravljenje zgodnjih stadijev NDRP.

## 6 LITERATURA

- König D, Prince SS, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1–37.
- Suraya R, Tachihara M, Nagano T, Nishimura Y, Kobayashi K. Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancers: Current Status and Updates. *Cancer Manag Res*. 2022;14(June):2079–90.
- Wilson RAM, Evans TRJ, Fraser AR, Nibbs RJB. Immune checkpoint inhibitors: new strategies to checkmate cancer. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(2):133–48.
- Granier C, De Guellebon E, Blanc C, Roussel H, Badoual C, Colin E, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2017;2(2):1–8.
- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer [Internet]*. 2018;118(1):9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.434>
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(17):1627–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5705936>
- Brahmer JR, Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(17):1627–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5705936>
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2016;375(19):1823–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non – Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score > 50%. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339–2053.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüröglü M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2021;397(10274):592–604. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
- Jeon H, Wang S, Song J, Gill H, Cheng H. Update 2025: Management of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung [Internet]*. 2025;203(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-025-00801-x>
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505–17.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Hochmair MJ, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non – Small-Cell Lung Cancer : 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study clinical trial updates abstract. 2023;
- Vicente D, Novello S, Kowalski DM, Luft A, Tafreshi A, Cheng Y, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non – Small-Cell Lung Cancer : 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study clinical trial updates abstract. 2023;
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2020;15(10):1657–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–9.
- Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2021;16(11):1909–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211.
- Johnson M, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: Overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Ann Oncol [Internet]*. 2022;33(S7):S1424–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.061>
- Marinis F De, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. 2020;

24. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC : 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2023;18(6):755–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008>
25. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-alexander J, Geater SL. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non – Small-Cell Lung Cancer : The Phase III POSEIDON Study. 41(6).
26. Bernhardt EB, Jalal SI. Small cell lung cancer 2021. *Cancer Treat Res*. 2021;170:301–22.
27. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Detected by CT Screening. *Chest* [Internet]. 2018;154(6):1284–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.029>
28. Hirsch FR, Hansen HH, Hansen M, Osterlind K, Vindeløv LL, Dombernowsky P, et al. The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: A randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(4):585–91.
29. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019;19(5):289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-019-0133-9>
30. Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, Pirker R, Ostoros G, Heeke S, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(6):620–52.
31. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Lung Cancer Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. 2024;196(May):1–5.
32. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2):1–8.

