

šla i biologicky cílená léčba, bez prokazatelného přínosu, ojediněle se podařilo dosáhnout zlepšení PFS v jedné studii s použitím sunitinibu 3,7 vs. 2,1 měsíce (15).

V současné době se objevily naděje na možnou efektivní změnu paradigmatu léčby relapsů SCLC ve 2. a v dalších léčebných liniích. Převážně jde však o studie fáze II, jen studie s lurbinectidinem uvádějí výsledky studií fáze III (16). Jako nadějně se zde jeví kombinace talazoparib s temozolomidem, s ORR 39,3 % (17, 18), veliparib s temozolomidem, kde je u podskupiny pacientů SLFN 11 IHC pozitivních významně lepší PFS i mOS (9,2 měsíce, 12,2 měsíce) (19), kombinace olaparib-temozolomid mOS 8,5 měsíce (20), kombinace sintilimab-anti PD-1 preparát a anlotinib-multikinázový inhibitor s mediánem celkového přežití 16 měsíců (21). Lepší účinnost než standardně podávaný topotecan má i lurbinectidin, samotný či v kombinaci s doxorubicinem mOS 9,3 měsíce vs. 8,6 měsíce (16).

Shrnutí

V léčbě SCLC vyšších linií lze reálně očekávat přínos PARP inhibitorů v kombinacích s temozolomidem a lurbinectidinu.

LITERATURA

- Wang Q, Gumus ZH, Colarosi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening and Early Detection. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(1):31-46.
- Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. 2023 Jan;18(1):31-46. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.002. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36243387.
- Dowlati A, Lipka MB, McColl K, et al. Clinical correlation of extensive-stage small-cell lung cancer genomics. *Annals of Oncology*. 2016;27:642-647. doi: 10.1093/annonc/mdw005.
- Ahmad I, Chufal KS, Gupta S, et al. Defining limited stage small cell lung cancer: a radiation oncologist's perspective. *Case Reports*. 2018. doi: bcr-2017-223708.
- Ardizzoni A, Hansen HH, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J. Clin. Oncol*. 1997;15:2090-2096.
- Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev*. 1999;25:99-206.
- Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III Trial of Irinotecan/ Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2530-2535.
- Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:658-667.
- Kiss I, Adámková Krákorová D, Andrašina A, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 29. aktualizace. Available from: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22.pdf>.

Závěr

Při pohledu na vývoj nových léčebných modalit a s ním související vývoj zlepšení léčebných výsledků vidíme obraz rozevřajících se nůžek mezi nemalobuněčnými a malobuněčnými karcinomy.

U SCLC není patrný profit, vyplývající ze skríninkových programů, k dispozici není účinná adjuvantní léčba v časných stadiích, ani účinná léčba recidivujících onemocnění.

Pozitivní výsledky přinesly u SCLC studie využívající kombinaci chemoterapie a imuno-onkologické léčby durvalumabem nebo atezolizumabem – studie CASPIAN a IMpower 133.

Imuno-onkologická léčba tedy představuje zatím jedinou modalitu, která přináší signifikantní benefit pro nemocné se SCLC v pokročilých stadiích. A i když se může zdát její benefit menší, než pozorujeme u jiných malignit, existuje skupina pacientů, kteří z takové léčby profitují dlouhodobě. Výsledky současných studií genových expresí a studií epigenetických umožňují stanovit molekulární subtypy. Jde o subtypy ASCL 1, NEUROD 1, POUF3 a YAP 1 uváděné také jako SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P a SCLC Y, nověji byl popsán další subtyp-zánětlivý SCLC-1 (22). Nicméně, i když mají malobuněčné karcinomy často

zvýšenou mutační nálož v nádorové DNA, jsou řazeny mezi imunitně chladné nádory. Rovněž PD-L1 exprese nádorových buněk není spolehlivým prediktorem účinnosti imuno-onkologické léčby u pokročilých stadií SCLC.

V současné době probíhá řada klinických studií zaměřených na léčbu limitovaných stadií SCLC v návaznosti na chemoradioterapii. Dosud je k dispozici studie fáze II, jejíž výsledky dokládají střední čas do progresu onemocnění 14,4 měsíce a frekvenci dvouletého přežití 67,8 %. Ani zde nebyl prokázán statisticky významný vztah pozitivitu PD-L1 nádorových buněk k času do progresu nemoci i k celkovému přežití, časy do progresu onemocnění i celkové přežití nemocných léčených v této studii byly významně delší než u souboru, který tvořily historické kontroly (23).

Závěrem je možné říci, že imuno-onkologická léčba přináší významný benefit, pokud jde o časy do progresu onemocnění, celkové přežití i trvání léčebné odpovědi v porovnání se samotnou chemoterapií. Výhledově můžeme očekávat stratifikaci léčebných postupů podle výsledků vyšetření molekulárních podtypů SCLC a pravděpodobné využití imuno-onkologické léčby i u časnějších stadií malobuněčného karcinomu plic.

- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):7-8.
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>.
- Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower 133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology*. 2019;30:710-711.
- Rudin CM, Kim HR, Navarro A, et al. First-Line Pembrolizumab or Placebo Combined with Etoposide and Platinum for ES-SCLC: KEYNOTE-604 Long-Term Follow-Up Results. *Wienna: WCLC 2022; OA12.06*.
- Wakuda K, et al. Treatment strategy for patients with relapsed small-cell lung cancer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(2):172-179. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.10>.
- Ready NE, Pang HH, Gu L, et al. Chemotherapy With or Without Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study – CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:1660-1665.
- Manzo A, Sforza V, Carillio G, et al. Lurbinectidin in small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Aug 30;12:932105. doi: 10.3389/fonc.2022.932105. PMID: 36110944; PMCID: PMC9469650.
- Goldman J, Cummings A, Mendenhall M, et al. Phase 2 study analysis of talazoparib (TALA) plus temozolomide (TMZ) for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

- International Association for the Study of Lung Cancer 2022 World Conference on Lung Cancer. *Wienna: 2022; August 6-9, OA12.03*.
- Talazoparib and low-dose temozolomide in treating participants with relapsed or refractory extensive-stage small cell lung cancer. *ClinicalTrials.gov*. Updated 2022;February 82. Accessed 2022; August 8. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03672773>.
- Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Aug 10;36(23):2386-2394. doi: 10.1200/JCO.2018.777672. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29906251; PMCID: PMC6085179. Available from: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.777672>.
- Farafo AF, Yeap BY, Stanzione M. Combination Olaparib and Temozolomide in Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2019;9:1372-87. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0582.
- Ma S, He Z, Wang L, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for small cell lung cancer: An objective performance trial. 2022 ASCO Annual Meeting, Meeting. Abstract 8516.
- Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 2021 March; 08;39(3):346-360.e7. doi:10.1016/j.ccell.2020.12.014
- Park S, Noh JM, Choi LY, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2022;169:42-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.034>.