

Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого. Клинический случай и обзор литературы

К.В. Меньшиков^{✉1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹

¹ГАЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Рак легкого – одна из самых распространенных опухолей человека. Заболеваемость находится на одной из ведущих позиций. В 2019 г. в Республике Башкортостан было выявлено 1327 пациентов с этой патологией, из них с III стадией заболевания – 28,7%, с IV стадией – 45,8%. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей человека. Примерно 15% опухолей легкого составляет МРЛ. Первой комбинацией для лечения распространенного МРЛ после этопозиды и препаратов платины стала комбинация режима этопозид + карбоплатин (EP) с атезолизумабом. В исследовании IMpower133 при медиане наблюдения в 13,9 мес медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба составила 12,3 мес, а в группе плацебо – 10,3 мес. В клиническом наблюдении продемонстрирована эффективность комбинации режима EP с атезолизумабом. Пациент с МРЛ получил 4 курса терапии в режиме EP с атезолизумабом и 14 введений атезолизумаба. Достигнутый частичный ответ сохраняется. Клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительный профиль безопасности комбинации атезолизумаба и режима EP.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, химиотерапия, атезолизумаб, IMpower133, общая выживаемость

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И. Лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого. Клинический случай и обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 112–115. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200726

CLINICAL CASE

Treatment of advanced small cell lung cancer. Clinical case and literature review

Konstantin V. Menshikov^{✉1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Lung cancer is one of the most common tumors in humans. The incidence is in one of the leading positions. In 2019 1327 patients with this pathology were identified in the Republic of Bashkortostan. Of these, with stage III of the disease – 28.7%, with stage IV 45.8%, which is higher. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most prognostically unfavorable malignant tumors in humans. About 15% of lung tumors are SCLC. The first combination for the treatment of advanced SCLC after etoposide and platinum preparations was the combination of the etoposide + carboplatin (EP) regimen with atezolizumab. In the IMpower133 study, after a median follow-up of 13.9 months, median overall survival in the atezolizumab group was 12.3 months, and in the placebo group – 10.3 months. In clinical observation, the effectiveness of the combination of the EP regimen with atezolizumab has been demonstrated. A patient with SCLC received 4 courses of EP therapy with atezolizumab and 14 injections of atezolizumab. The partial response achieved is retained. Case study efficacy and satisfactory safety profile of the combination of atezolizumab and the EP regimen.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, atezolizumab, IMpower133, overall survival

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikova IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI. Treatment of advanced small cell lung cancer. Clinical case and literature review Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 112–115.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200726

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ, врач-онколог отд. химиотерапии ГАЗ РКЮД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАЗ РКЮД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмаилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАЗ РКЮД. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Насретдинов Айнура Фанатович – врач-онколог амбулаторного отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГАЗ РКЮД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАЗ РКЮД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

✉ Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Введение

Рак легкого (РЛ) – одна из самых распространенных опухолей человека. Заболеваемость раком этой локализации находится на одной из ведущих позиций как в Российской Федерации, так и в мире. Распространенность РЛ в РФ в 2019 г. 100,5 на 100 тысяч населения, отмечен рост в сравнении с 2009 г., когда этот показатель составлял 83,6. Индекс накопления контингентов – 3,0, одногодичная летальность – 48,4%, что является одним из самых высоких показателей после опухолей печени и желчных протоков, поджелудочной железы, а также опухолей пищевода. Всего – 49 145 пациентов с РЛ. В Республике Башкортостан показатели распространенности РЛ соответствуют общероссийским. В 2019 г. было выявлено 1327 пациентов с РЛ, из них с III стадией заболевания – 28,7%, с IV стадией – 45,8%, что выше, чем по РФ в целом и в Приволжском федеральном округе (41,7 и 42% соответственно). Распределение пациентов по стадиям представлено на рис. 1.

Только 25,4% пациентов имели I–II стадию заболевания и подлежали радикальному хирургическому лечению. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 53,4%, т.е. более 1/2 всех пациентов с диагнозом РЛ умерли в течение года. Республика Башкортостан по заболеваемости РЛ находится на 2-м месте в Приволжском федеральном округе после Республики Татарстан. Диагноз был подтвержден морфологически у 76%, данный показатель достаточно низкий по сравнению с Приволжским федеральным округом и РФ (84,9 и 82,7% соответственно). Летальность на 1-м году с момента установления диагноза Республики Башкортостан – 53%, в Приволжском федеральном округе – 49,3%, по РФ – 48,4%. Таким образом, заболеваемость РЛ в Республике Башкортостан является достаточно актуальной проблемой: высокая заболеваемость, сложности с диагностикой и как следствие – большое число пациентов с IV стадией и относительно высокой летальностью [1]. Приведенные данные свидетельствуют о важности своевременной диагностики и лечения РЛ. Изучение экспрессии PD-L1, драйверных мутаций при РЛ представляется дополнительной возможностью увеличить шансы пациентов на благоприятный исход заболевания [2–4].

Мелкоклеточный РЛ (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей у человека. Около 15% опухолей легкого составляет МРЛ [5]. У подавляющего большинства пациентов МРЛ (до 70%) диагностируется на распространенных стадиях заболевания. Стандартом терапии МРЛ на распространенной стадии является комбинация препарата платины (карбоплатин или цисплатин) с этопозидом [6–8]. Высокая частота ответа на терапию (до 60–65%), по данным некоторых авторов, нивелируется медианой выживаемости до 10 мес [8, 9]. С середины 1980-х годов, когда комбинация цисплатина с этопозидом была принята за стандарт, и до настоящего времени новых препаратов для терапии МРЛ, которые бы позволили улучшить результаты, не было зарегистрировано. Метаанализ продемонстрировал, что замена цисплатина на карбоплатин не улучшила эффективность в 1-й линии терапии распространенного МРЛ. Частота общих ответов в группах цисплатин + этопозид и карбоплатин + этопозид составила 67 и 66% соответственно [10]. Отмечена лишь смена спектра токсичности: карбоплатин имеет более низкую почечную, неврологическую и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, чем цисплатин, но, в свою очередь, имеет более высокую гематологическую токсичность.

Развитие иммуноонкологических препаратов – это новая эпоха в лечении злокачественных новообразований. Изучение иммуногенного потенциала опухолей позволило улучшить результаты лечения и определить предикторы эффективности терапии [11, 12]. МРЛ всегда рассматривался как опухоль с большим иммуногенным потенциалом. Выраженность паранеопластического синдрома при МРЛ в результате иммунного ответа против антигенов, экспрессируемых опухолью, позволяет рассчитывать на эффект от терапии ингибиторами контрольных точек. Клиническая эффективность иммунотерапии наблюдалась у пациентов с рефрактерным или метастатическим МРЛ, по данным разных исследований [13–17]. Однако применение пембролизумаба и ипилимумаба в 1-й линии терапии распространенного МРЛ не улучшило результа-

Рис. 1. Распределение больных РЛ по стадиям в Республике Башкортостан за 2019 г. (%)
Fig. 1. Lung cancer stages diagram in the Republic of Bashkortostan in 2019 (%)

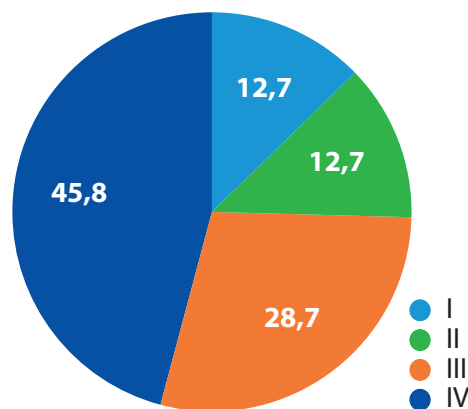
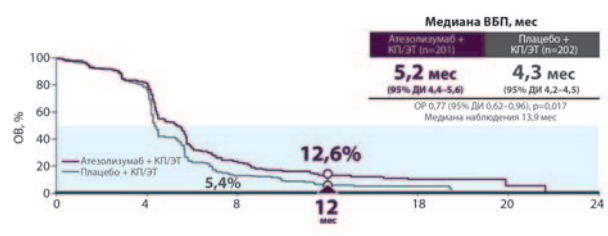


Рис. 2. Медиана ОВ. Одногодичная выживаемость 51,9% в группе «иммунотерапия + ХТ» [21].
Fig. 2. Median overall survival. One-year survival rate of 51.9% in the immunotherapy + chemotherapy group [21].



Примечание. КП – карбоплатин, ЭТ – этопозид, ОР – относительный риск.

Рис. 3. Одногодичная ВБП 12,6% [19].
Fig. 3. One-year progression-free survival rate of 12.6% [19].



тов [17, 18]. В исследование IMpower133 были включены 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших терапии. Стратификация проводилась по полу, статусу по ECOG и наличию либо отсутствию метастатического поражения головного мозга. Рандомизация проводилась 1:1 в две группы. Одна группа получала лечение по схеме «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб», другая – «этопозид + карбоплатин + плацебо». Атезолизумаб вводился в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед в течение 4 циклов вместе с химиотерапией (ХТ), а затем в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 21 день до прогрессии заболевания или утраты клинической пользы. Первичные конечные точки – общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками являлись частота объективного ответа, длительность ответа и безопасность. При первом промежуточном анализе было получено достоверное увеличение как ВБП, так и ОВ. После медианы наблюдения в 13,9 мес медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10,8–15,8), а в группе плацебо – 10,3 мес (95% ДИ 9,3–11,3; p=0,0069) [19, 20]. Данные представлены на рис. 2.

В группе «атезолизумаб + ХТ» отмечен достоверный прирост одногодичной ВБП, которая в 2 раза превысила таковую

в группе плацебо – 12,6% против 5,4% (рис. 3). Частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима: 60,2 и 64,4% соответственно. Но, в свою очередь, доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба – 9,1% против 2,3% в группе плацебо при медиане длительности наблюдения 22,9 мес [19, 20].

По данным исследования IMpower133, наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени были нейтропения (23%), анемия (14%) и тромбоцитопения (10%). Спектр НЯ не отличался от других исследований. Иммуноопосредованные НЯ развились у 41,4% больных в группе атезолизумаба и у 24,5% больных в группе плацебо. Из иммуноопосредованных НЯ следует отметить сыпь (20,2%), гипотиреозидизм (12,6%) и гепатит (7,6%) [19, 20].

Ниже мы приводим описание клинического наблюдения лечения пациента с распространенным МРЛ комбинацией атезолизумаба и ХТ.

Клинический случай

Пациент Н. 1954 года рождения обратился в клинику в октябре 2019 г. с жалобами на кашель, одышку при физической нагрузке и слабость. Из анамнеза выяснено, что стаж курения составляет более 45 лет. В сутки курит до 30 сигарет.

При обращении – функциональный статус по ECOG 2 балла. Из значимых симптомов отмечена отечность верхней половины туловища, шеи как проявление синдрома сдавления верхней полой вены. В клинических анализах на момент обращения лейкоцитоз до $12,4 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня тромбоцитов до $413 \times 10^9/\text{л}$, в коагулограмме – гиперкоагуляционный синдром. Других клинически значимых отклонений не отмечено.

Из сопутствующих заболеваний отмечены хроническая obstructивная болезнь легких, гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск IV.

Проведено клиническое обследование пациента.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 28.10.2019: объемное образование верхнего этажа среднего средостения, очаговые образования в верхней доле правого легкого, вероятно метастатическое поражение. Внутригрудная лимфаденопатия.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга от 05.11.2019: очаги глиоза в веществе головного мозга на фоне церебральной атрофии. Очагов накопления контраста не выявлено. Двусторонний отек слизистой верхнечелюстных пазух, полип правой верхнечелюстной пазухи. Магнитно-резонансные признаки левостороннего мастоидита.

Диагноз был верифицирован гистологически и иммуногистохимически – мелкоклеточный рак. Забор материала на морфологическое исследование проведен при фибробронхоскопии.

Проведены позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ для оценки распространенности заболевания (рис. 4). По данным ПЭТ/КТ в верхнем и среднем средостении – метаболически активный конгломерат без четких контуров до $87 \times 76 \times 112$ мм; сливается с активными внутригрудными лимфоузлами (максимальный стандартизированный уровень захвата фармпрепарата – SUVmax 7,9).

С учетом морфологии, данных КТ, магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ установлен диагноз: С34.1. Центральный рак правого легкого стадии IV, группы II. T4N3M1. Метастазы в легкое, внутригрудные лимфоузлы.

Варианты лечения данного пациента с распространенным МРЛ до недавнего времени включали только ХТ. В исследовании IMpower133 показана эффективность добавления атезолизумаба к стандартному режиму этопозид + карбоплатин (ЕР). Необходимо учитывать тот факт, что в исследовании IMpower133 включались пациенты с функциональным статусом по ECOG 0–1 баллов. В нашем случае статус по ECOG у пациента составлял 2 балла, и это обусловлено в первую очередь наличием распространенного МРЛ и синдрома сдавления верхней полой вены. Решение о проведении иммунотерапии в комбинации с режимом ЕР принято на основании данных исследования IMpower133. Комбинация атезолизумаба и ХТ продемонстрировала увеличение ОВ впервые за последние 20 лет.

Согласно клиническим рекомендациям пациенту была начата терапия в режиме: атезолизумаб 1200 мг в 1-й день цикла,

Рис. 4. ПЭТ/КТ до начала терапии (03.11.2019): а – в прямой, б – в боковой проекции.
Fig. 4. PET/CT before the start of therapy (03.11.2019): a – in the frontal projection, b – in the lateral projection.

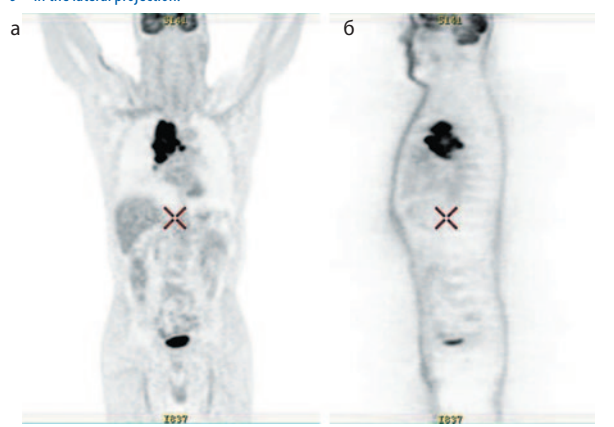
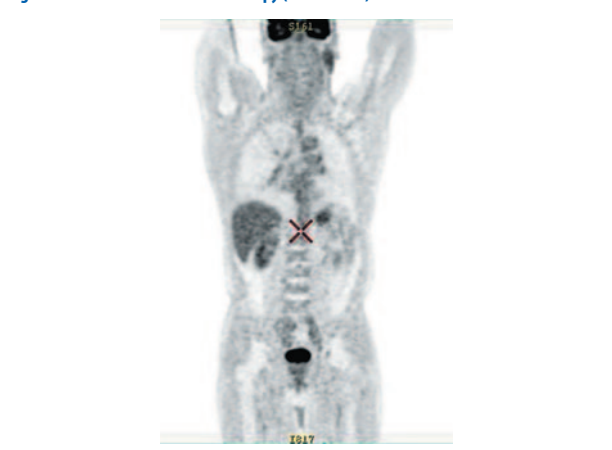


Рис. 5. ПЭТ/КТ после 4 курсов терапии (15.02.2020). Частичный ответ.
Fig. 5. PET/CT after 4 courses of therapy (15.02.2020). Partial answer.



карбоплатин AUC5 в 1-й день цикла и этопозид по 100 мг/м² в 1–3-й дни цикла.

В период с ноября 2019 по февраль 2020 г. проведено 4 курса терапии атезолизумабом в комбинации с режимом ЕР. На фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии состояние пациента значительно улучшилось. Функциональный статус по ECOG – 1 балл. Сохранялась умеренно выраженная слабость. Одышка, кашель, явления синдрома сдавления верхней полой вены разрешились. Отмечены следующие НЯ: алопеция, тошнота, эпизоды лейкопении 3-й степени, нейтропении до 3-й степени, которые купировались назначением препаратов из группы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора; явления периферической нейропатии 1-й ст. не требовали дополнительной терапии. Иммуноопосредованных НЯ не выявлено. НЯ на фоне проводимой терапии представлены в табл. 1.

В исследовании IMpower133 показано, что профиль безопасности комбинации атезолизумаба с режимом ЕР соответствовал известным рискам каждого из препаратов по отдельности. Большинство пациентов в группе атезолизумаб + ЕР (80%) и группа плацебо + ЕР (90%) смогли завершить запланированные 4 цикла индукционной терапии. Иммуноопосредованные НЯ отмечены у 40% пациентов в группе атезолизумаба с ХТ и у 24% пациентов в группе плацебо с ХТ [19].

На контрольном ПЭТ/КТ после 4 курсов терапии зарегистрирован частичный ответ (рис. 5). Ранее описываемый конгломерат в средостении не определяется. Отмечено наличие множественных паратрахеальных паравазальных, бифуркационных бронхопульмональных лимфоузлов до 19×23 мм с метаболической активностью SUVmax 5,3.

С марта 2020 г. и по настоящее время проводится терапия атезолизумабом в монорежиме в дозе 1200 мг с интервалом в 21 день. НЯ, связанные с ХТ, разрешились. Иммуноопосредо-

Таблица 1. Нежелательные явления
Table 1. Adverse events

НЯ	Степень
Лейкопения	3-я
Нейтропения	3-я
Слабость	2-я
Алоpecia	–
Тошнота	2-я

Таблица 2. Динамика таргетных очагов
Table 2. Targeted foci dynamics

Локализация/дата	03.11.2019	15.02.2020	12.08.2020	19.11.2020
Средостение	87×112 мм	19×23 мм	14×16 мм	12×15 мм
Медиастинальный лимфоузел	24×31 мм	0 мм	0 мм	0 мм
Сумма/% изменения	143 мм	23 мм (-84%)	16 мм (-89%)	15 мм (-90%)

ванных реакций не отмечается. Переносимость удовлетворительная. По данным контрольных обследований ПЭТ/КТ сохраняется частичный ответ. Динамика изменения таргетных очагов представлена в табл. 2.

Суммарно пациенту проведено 14 инфузий атезолизумаба по 1200 мг в поддерживающем режиме (по состоянию на январь 2021 г.).

Терапию планируется продолжить до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Качество жизни у пациента сохранено, ведет активный образ жизни.

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительный профиль безопасности комбинации атезолизумаба и ХТ в режиме EP. У пациента с распространенным МРЛ в течение 14 мес сохраняется частичный ответ на терапию при достаточно высоком уровне качества жизни. Переносимость удовлетворительная, иммуноопосредованных НЯ не отмечено.

Таким образом, добавление атезолизумаба к карбоплатину и эпопозиду в 1-й линии терапии распространенного МРЛ привело к улучшению таких показателей, как ОВ и ВБП при сохраненном качестве жизни. Добавление атезолизумаба к карбоплатину и эпопозиду не привело к появлению новых НЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shahzadova. Moscow: MNI OI im. PA Herzena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Young MR. Th17 Cells in Protection from Tumor or Promotion of Tumor Progression. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7 (3): 431.
3. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1104. DOI: 10.1038/ng.2396
4. Sultanbaev A, Nasretidinov A, Sultanbaeva N, et al. 12P EGFR gene mutations landscape at lung cancer in a multinational region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 5): S1220–1221. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2171
5. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1): 26-38. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer, version 2.2018. Available at: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=1318>
7. Stahel R, Thatcher N, Früh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1973–80.
8. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 69–79.
9. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4787–92.
10. Lopez-Chavez A, Sandler A. Systemic Issues in Small Cell Lung Cancer. *Curr Probl Cancer* 2012 May-Jun; 36(3): 131–55. DOI: 10.1016/j.cuprob.2012.03.004.11
11. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (10): 4529–36.
12. Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., и др. Уровень опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16 (1): 65–70 [Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Musin ShI, et al. Uroven' opukhol'-infiltriruiushchikh limfotsitov i PD-status kak vozmozhnye prognosticheskie markery vyzhivaemosti i effektivnosti terapii pri trizhdy negativnom rake molochnoi zhelezy. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2020; 16 (1): 65–70 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70
13. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883–95.
14. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the Phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3823–9.
15. Sequist LV, Chiang A, Gilbert J, et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6): 1425PD.
16. Diaz LA, Marabelle A, Delord J, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 3071).
17. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1393–9.
18. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3740–8.
19. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220–9.
20. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., и др. Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019; 10: 22–7 [Kuz'minov AE, Laktionov KK, Egorova AV, et al. Immunoterapiia melkokletochnogo raka legkogo. *Medit'sinskii sovet*. 2019; 10: 22–7 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-22-27
21. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (Impower133). *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 619–30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU