

A kissejtes tüdőrák heterogenitásának biológiai és klinikopatológiai jelentősége

MEGYESFALVI ZSOLT^{1,2,3,4}, BÁRÁNY NÁNDOR^{3,4,5}, VALKÓ ZSUZSANNA^{3,4}, BUGYIK EDINA³, PAKU SÁNDOR⁵, BERTA JUDIT³, LANTOS ANDRÁS³, FILLINGER JÁNOS^{2,3}, MOLDVAY JUDIT³, BOGOS KRISZTINA³, REZELI MELINDA⁶, GÁLFFY GABRIELLA^{2,7}, LANG CHRISTIAN⁴, LOHINAI ZOLTÁN³, HÉCZ RÉKA⁷, LOVAS TÍMEA⁷, RÉNYI-VÁMOS FERENC^{1,2,3}, LÁSZLÓ VIKTÓRIA^{2,3,4*}, DÖME BALÁZS^{1,2,3,4*}

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasebészeti Osztály, ²Semmelweis Egyetem, Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkasebészeti Klinika, ³Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest; ⁴Bécsi Orvostudományi Egyetem, Mellkasebészeti Tanszék, Ausztria; ⁵Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest; ⁶Department of Biomedical Engineering, Clinical Protein Science and Imaging, Lund University, Svédország; ⁷Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

*megosztott utolsó szerzők

Finanszírozás: A közleményhez kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal ANN125583, K129065, KNN121510, KH130356, PD111656, NAP2-2017-1.2.1- NKP-0002 és K129065 kódszámú pályázatai támogatták. LV és BJ a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának kedvezményezettjei. LV az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-19-4) támogatótja.

Levelezési cím:

Dr. Megyesfalvi Zsolt, Semmelweis Egyetem, Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkasebészeti Klinika, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,
e-mail: megyesfalvi.zsolt@semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2020. július 8.

Elfogadva:

2020. augusztus 9.

A kissejtes tüdőrák (SCLC) agresszív, gyors növekedésű és fokozott áttétképződési hajlammal bíró daganattípus, amely megközelítőleg az összes tüdőrákos eset 14%-áért felel Magyarországon. Kezelésében hatékony célzott gyógyszerek a mai napig nem kerültek bevezetésre, így érdemi terápiás előrelépés az elmúlt három évtizedben nem történt. Ennek oka elsősorban az SCLC, mint klinikopatológiai entitás heterogenitásában keresendő, mely befolyásolja a metasztatikus potenciált, a kezelésre adott válaszkészséget és a prognózist is. A közelmúlt transzlációs kutatásai ugyanakkor megmutatták, hogy a neuroendokrin differenciáció és négy vele kapcsolatba hozható gén (ASCL1, NEUROD1, YAP1 és POU2F3) expressziós profiljának függvényében az SCLC további alcsoportokra bontható, melyek biológiailag jelentősen különböznek egymástól. Ezen alcsoportok biológiájának és klinikopatológiai jellemzőinek alaposabb megismerése lehetőséget biztosíthat új, hatékonyabb kezelések kidolgozásához. *Magy Onkol* 64:243–255, 2020

Kulcsszavak: kissejtes tüdőrák, SCLC, heterogenitás, klinikai relevancia

Small cell lung cancer (SCLC; comprising approximately 14% of all lung cancer cases in Hungary) is an aggressive tumor type characterized by rapid growth and early metastasis. Although SCLC is a particularly malignant form of cancer, targeted therapies in its treatment have remained largely unsuccessful and thus there were no major therapeutic advances in the last three decades. SCLC was once considered a molecularly homogeneous malignancy. However, recent analyses led to the classification of neuroendocrine and molecular subtypes, based on the dominant expression of one of the following four transcriptional regulator genes: ASCL1, NEUROD1, YAP1 and POU2F3. Because these genetically and biologically distinct subtypes might contribute to therapeutic resistance, the better understanding of their biological and clinicopathological characteristics may help in the development of more effective SCLC therapies.

*Megyesfalvi Z, Bárány N, Valkó Z, Bugyik E, Paku S, Berta J, Lantos A, Fillinger J, Moldvay J, Bogos K, Rezeli M, Gálffy G, Lang C, Lohinai Z, Hécz R, Lovas T, Rényi-Vámos F, László V, Döme B. Heterogeneity of small cell lung cancer: biological and clinicopathological implications. *Magy Onkol* 64:243–255, 2020*

Keywords: small cell lung cancer, SCLC, heterogeneity, clinical relevance

BEVEZETÉS

A kissejtes tüdőrák (small cell lung cancer, SCLC) agresszív, gyors növekedésű, más tüdődaganatoktól biológiailag jelentősen eltérő daganattípus, mely megközelítőleg a tüdőrákos esetek 14%-áért felel Magyarországon (1–3). Etiológiáját tekintve, a dohányzás jelentős hajlamosító rizikótényező, és az SCLC az esetek döntő többségében aktív vagy passzív dohányzás talaján alakul ki (4). Klinikai szempontból – elhelyezkedéséből adódóan – köhögéssel, vérköpéssel vagy obstrukció okozta pneumóniával járhat, ugyanakkor gyakran észlelhetők paraneopláziás tünetegyüttesek is (5). Fokozott áttétképzési hajlamából adódóan a diagnózis felállításakor a beteg legtöbbször már távoli áttétekkel rendelkezik, jelentősen lerövidítve ezáltal a várható túlélést (6). Az SCLC az egyik legnagyobb mutációs rátájú humán daganat, melynek oka elsősorban a dohányzás által indukált kémiai karcinogenezis (7). Jellemző genetikai eltérése a p53 és RB1 gének együttes inaktiválódása, melynek hátterében mutációk, nagyobb deléciók vagy a heterozigotáság elvesztése állhat (4, 7, 8).

Kezelését illetően – nagyfokú malignitása ellenére – nem történt érdemi előrelépés az elmúlt három évtizedben, és korai áttétképzési hajlamából adódóan terápiája napjainkban még mindig elsősorban platinaalapú harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerekkel történik, kiegészítve etopoziddal (9). A primer daganat sebészi eltávolítása csak korai stádium esetén növeli a túlélést, ugyanakkor ez esetben is javasolt mind a műtét előtti, mind a műtét utáni kemoterápia alkalmazása (9). Bár a driver mutációk kimutatásán alapuló molekuláris célzott terápiák az elmúlt két évtized során forradalmasították a nem kissejtes tüdőrákok (NSCLC) egy jól körülírt csoportjának ellátását (10), SCLC esetén a célzott terápiák bevezetése ez idáig sikertelennek bizonyult, melynek oka elsősorban az SCLC nagyfokú heterogenitásában és az egyértelműen célozható driver mutációk hiányában keresendő (10).

Az SCLC-t először mint „zabszemsejtes” tüdőrákot azonosították 1926-ban, majd 1959-ben részletesen is leírták morfológiai jellemzőit (11, 12). Kezelési irányelveit tekintve a paradigmaváltás az 1970-es években kezdődött, miután felismerték az NSCLC-hez képest fokozott áttétképzési hajlamát (13). Ezt követően az SCLC műtéti kezelése fokozatosan háttérbe szorult, ezáltal pedig a kutatási céllal vizsgálható szövettani minták mennyisége jelentősen csökkenni kezdett (3). Az elmúlt évek transzlációs vizsgálatainak eredményei (beleértve az SCLC, mint entitás genetikai és molekuláris feltérképezését, valamint az új kísérletes modellek megteremtését) ugyanakkor lehetővé tették az SCLC-kutatás második „aranykorának” eljövételét (3). Az *in vitro* vizsgálati modellek közül kiemelendők az SCLC-sejtvonalakon végzett kísérletek, melyek, az 1971-es elterjedésüket követően, a kísérletes modellek alappilléreivé váltak (14, 15). Általuk meghatározható többek között az SCLC molekuláris mintázata, valamint proteomikai profilja, viszont nem tükrözik hűen a humán daganatok klinikai viselkedését (16). További hátrány, hogy a már „forgalomban levő” sejtvonalak jelentős része nem kemoterápia-naiv betegből származik,

következésképpen e sejtvonalak magukon hordozzák az adott kemoterápiás ágens(ek) hatásait (17). Az *in vitro* modellel szemben az *in vivo* modellek pontosabb képet nyújtanak a daganatok klinikai viselkedéséről, viszont időigényesebbek és komolyabb laborkapacitást igényelnek (16). A napjainkban használatos *in vivo* modellek közül kiemelendő a sejtvonalakból vagy keringő tumorsejtekből létrehozott xenograft (CDX; cell line-derived xenograft) egérmodell, a betegből származó tumorxenograft (PDX; patient-derived xenograft) egérmodell, valamint a genetikailag módosított egérmodell (GEMM; genetically engineered mouse model) (16).

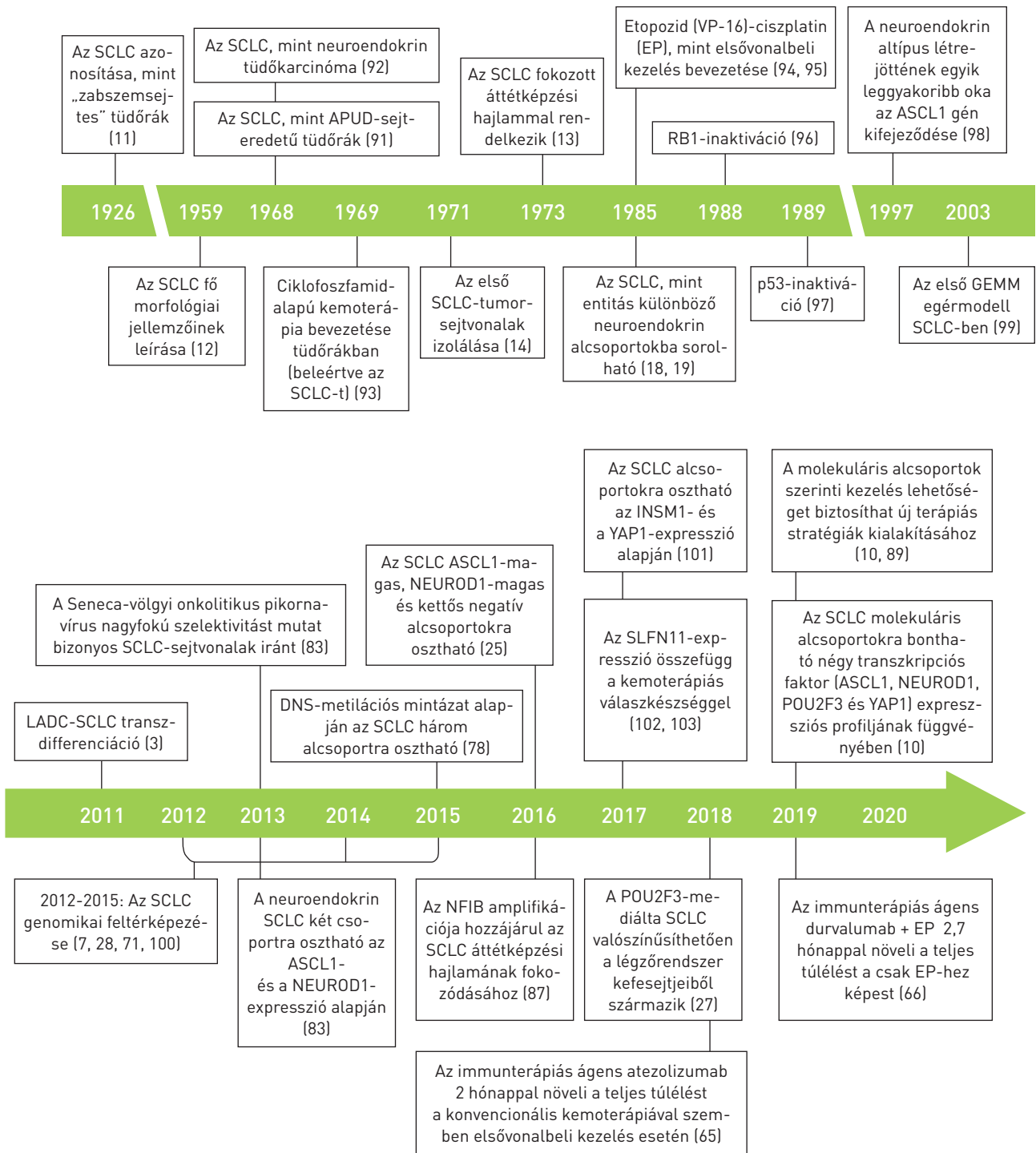
Az alábbiakban összefoglaljuk az SCLC, mint szövettani és klinikai entitás heterogenitására vonatkozó legfrissebb ismereteinket (1. ábra).

AZ SCLC HETEROGENITÁSA

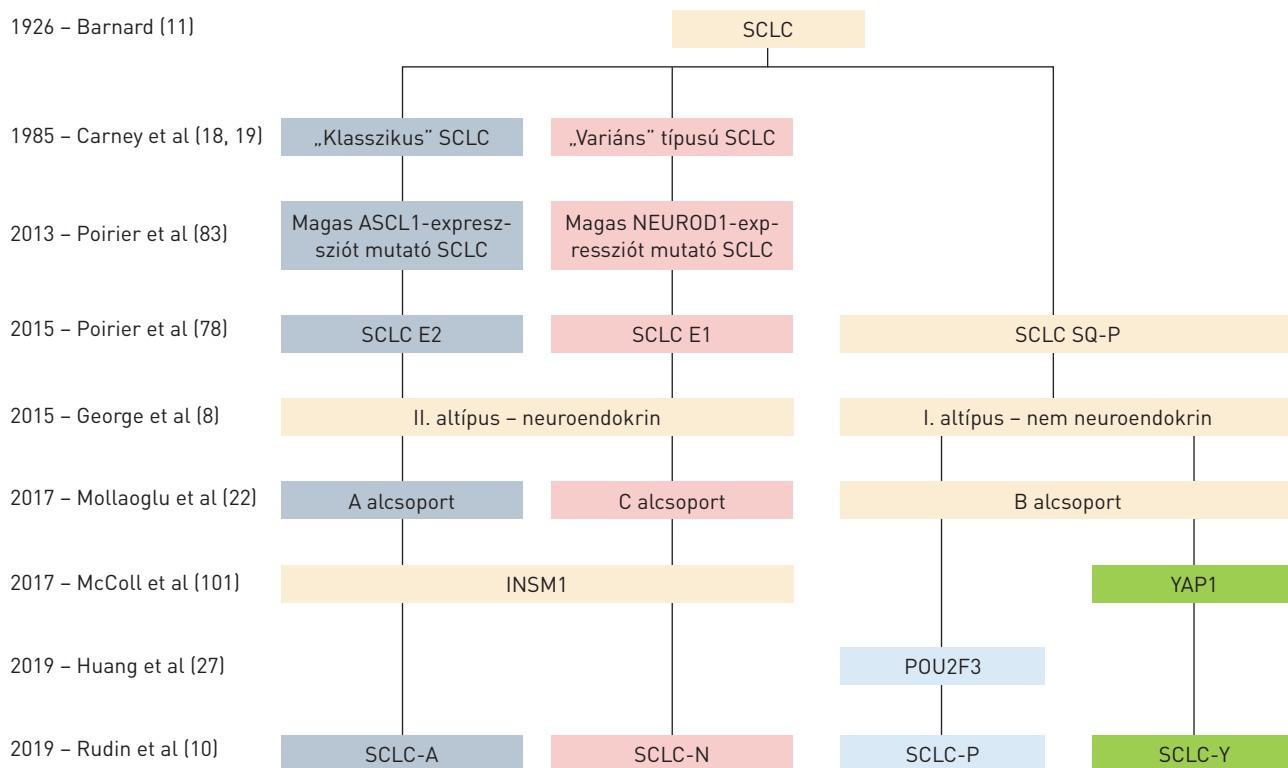
Neuroendokrin differenciáció szerinti heterogenitás

Klinikai szempontból az SCLC-t még mindig homogén daganattípusként kezeljük, jóllehet már az 1980-as évek közepén leírták egymástól jelentősen különböző morfológiai altípusait (3, 18, 19). Ezen altípusok a neuroendokrin differenciáció szintjén voltak a legkifejezettebbek, de – mint ahogy a későbbiekben kiderült – génexpressziós szinten is jelentős különbségek mutatkoztak. Az úgynevezett „klasszikus” SCLC altípus (vagy más néven neuroendokrin [NE] altípus) a már jól ismert szövettani mintázatra utal, melyben neuroendokrin marker gének (kromogranin A, szinaptofizin és NCAM/CD56) expresszálódnak (3). Az NE altípus létrejöttének egyik leggyakoribb (de nem kizárólagos) oka a neuroendokrin differenciációt szabályozó ASCL1 gén kifejeződése és az ezt gátló REST1 elvesztése (3, 7). Továbbá, ebben a neuroendokrin altípusban jellemző a Notch tumorszuppresszor jelátviteli útvonal gátlása, mivel a DLL3 (és ritkábban a DLL1) Notch-inhibitor ligandumok fokozottan fejeződnek ki (7). Következésképpen az NE altípusba tartozó tumorok rendszerint Notch^{inaktív} daganatok, melyek klinikai ismertetőjegyei a fokozott proliferációs készség és az agresszív viselkedés (16). Preklinikai szempontból fontos megfigyelés, hogy NE altípus esetén az *in vitro* sejtkultúrákat szuszpenzióban növekvő, magas proliferációs rátával rendelkező sejtek alkotják (20). A másik nagy neuroendokrin alcsoport az ún. „variáns” altípus (vagy neuroendokrin-alacsony [NE-alacsony] altípus) (18, 19). E Notch^{aktív} daganatokat a „klasszikus” SCLC altípushoz képest lassabban növekvő, neuroendokrin markereket alacsonyabb szinten expresszáló, nagyobb méretű sejtek alkotják, melyek laboratóriumi körülmények között főként gyengén letapadó sejtkultúrákat képeznek (3, 20, 21). Legfontosabb genetikai eltérésük a c-myc amplifikációja (22). Végezetül megemlítendő, hogy megfigyeltek neuroendokrin differenciációval egyáltalán nem rendelkező daganatokat is (3).

Morfológiailag a neuroendokrin altípusok „immunsivatag” fenotípussal rendelkeznek, melyben rendszerint jelentős mértékű fibrózis látható (23). Saját eredményeink szerint a neuroendokrin altípus esetén csökkent a tumor immunsejtes beszűrtsége, a tumort infiltráló CD45⁺ és CD8⁺ sejtek



1. ÁBRA. Jelentősebb mérföldkövek az SCLC jellemzését és kezelését illetően. Az SCLC-t először 1926-ban azonosították, mint „zabszemsejtes” tüdőrákot, majd 1959-ben részletesen is leírták morfológiai jellemzőit. A fokozott áttétképzési hajlam felismerése után (1973) a műtéti reszekció, mint terápiás lehetőség fokozatosan háttérbe szorult. A kutatási céllal felhasználható minták száma így jelentősen csökkent, ezért elengedhetetlenné vált új kísérletes modellek kifejlesztése. Ezen új modellek megalkotásában jelentős szerepet tulajdonítanak az SCLC-tumorsejtvonalak izolálásának (1971) és a GEMM egérmodell kifejlesztésének (2003). A 2010-es évek transzlációs kutatásai lehetővé tették az SCLC heterogenitása klinikai relevanciájának megismerését a génexpressziós profil és a neuroendokrin differenciáció függvényében (APUD: amine precursor uptake and decarboxylation [aminprekursor-felvételre és dekarboxilációra képes sejt], GEMM: genetically engineered mouse model [genetikailag módosított egérmodell])



2. ÁBRA. Az SCLC heterogenitása neuroendokrin differenciáció és molekuláris alcsoportok szerint. Bár már az 1980-as évek közepén leírtak morfológiailag egymástól eltérő SCLC-altípusokat, a jelentősebb különbségekre csak a 2010-es évek során derült fény. Ezek az altípusok nem csak a neuroendokrin differenciáció, de a génexpressziós profil szempontjából is különböznek egymástól. A legfrissebb adatok tükrében az SCLC, mint entitás, négy alcsoportra bontható az alábbi négy transzkripciós faktor expressziós profiljának függvényében [ASCL1: SCLC-A, NEUROD1: SCLC-N, POU2F3: SCLC-P, YAP1: SCLC-Y]. Kiemelendő, hogy ezek nem új, különálló szubtypusokként, hanem a már leírt neuroendokrin csoportok újabb altípusaiként értelmezendők

száma rendkívül alacsony [24]. Ezzel szemben a nem neuroendokrin SCLC-re az „immunoázis” fenotípus a jellemző, mely jelentős mennyiségben tartalmaz tumort infiltráló limfocitákat és más immunsejteket [23].

Heterogenitás molekuláris alcsoportok szerint

Egy friss, SCLC-sejtvonalakon és PDX egérmodellen végzett tanulmány szerint az SCLC további alcsoportokra bontható az alábbi négy transzkripciós faktor génexpressziós profiljának függvényében: achaete-scute homologue 1 (ASCL1 vagy ASH1), neurogenic differentiation factor 1 (NEUROD1), POU class 2 homeobox 3 (POU2F3) és yes-associated protein 1 (YAP1) [10]. Nevezéktanilag a molekuláris altípusok az adott csoporton belüli fő szabályozó transzkripciós faktor alapján lettek elnevezve [Ascl1: SCLC-A, NeuroD1: SCLC-N, Yap1: SCLC-Y, Pou2f3: SCLC-P], ugyanakkor több egyéb, fontos szereppel bíró fehérje szempontjából is jelentős különbségek mutatkoznak közöttük [10]. Hangsúlyozandó továbbá, hogy ezen altípusok szoros összefüggést mutatnak a neuroendokrin differenciációval, következésképpen tehát ezek nem új,

különálló szubtypusokként értelmezendők, hanem a már leírt neuroendokrin csoportok újabb altípusaiként [2. ábra] [10]. A morfológiai megjelenést, a jellegzetes neuroendokrin mintázatot és az l-myc génamplifikációt figyelembe véve az SCLC-A altípus „klasszikus” SCLC-nek tekintendő [10, 25]. Ezzel szemben az SCLC-N alcsoport morfológiai szempontból NE-alacsony (de nem NE-negatív) neuroendokrin mintázattal rendelkezik, génexpressziós szinten pedig itt megfigyelhető a c-myc amplifikációja [10, 25]. Az esetek döntő többségében az előbbieken említett két altípus jól elkülönül egymástól, ugyanakkor bizonyos esetekben előfordul, hogy egyazon daganaton belül mind az Ascl1, mind a NeuroD1 fehérje magasán expresszálódik, diagnosztikus nehézségeket teremtve [26]. Ezzel szemben az SCLC-k kis hányada egyáltalán nem rendelkezik Ascl1- vagy NeuroD1-expresszióval, sőt neuroendokrin differenciációval sem, viszont jelentős mértékben függenek a Pou2f3 vagy Yap1 transzkripciós faktorok jelenlététől [8, 10, 25, 27]. Egy 81 primer tumort tartalmazó vizsgálat szerint a leggyakrabban előforduló molekuláris altípus az SCLC-A [70%; 95% CI [60%, 79%]], majd ezt követik az SCLC-N [11%;

95% CI [6%, 20%]), az SCLC-Y [2%; 95% CI [1%, 9%]] illetve SCLC-P [16%; 95% CI [10%, 26%]] altípusok (8, 10, 28). Az utóbbi évtized transzlációs kutatásainak hatására a neuroendokrin és molekuláris SCLC-alcsoportokra vonatkozó nomenklatúra tehát jelentős változáson esett át, ugyanakkor az előbbieken felsorolt alcsoportok jelenleg csak mint ajánlott megnevezések szerepelnek a szakirodalomban, nem pedig mint a WHO által is elismert SCLC-altípusok. Emiatt bizonyos szerzők a neuroendokrin és molekuláris alcsoportok helyett egy neuroendokrin pontozási rendszer kidolgozását javasolják, kiküszöbölve ezáltal az alcsoportok közötti átfedésekből adódó szelekciós és nevezéktani hibákat (29).

Heterogenitás és génextpressziós profil

Az újonnan javasolt neuroendokrin és molekuláris alcsoportok különböző génextpressziós profillal és molekuláris célpontokkal rendelkeznek, felvetve a célzott daganatellenes szerek alkalmazásának lehetőségét. A c-myc, l-myc, illetve n-myc proto-onkogének integráló szerepet töltenek be a különböző jelutakon beérkező, osztódást befolyásoló szignálokra (főleg c-myc esetén) következésképpen amplifikációjuk (főleg c-myc esetén) hozzájárul a daganatsejtek nagymértékű proliferációjához. A c-myc amplifikációja főleg az SCLC-N molekuláris altípusban figyelhető meg, emiatt itt az Aurora-kináz-A (AURKA) igen aktív és az arginin-bioszintézis fokozott (30). Ezzel szemben az SCLC-A altípusra az l-myc amplifikációja jellemző (10). A carcinogenezis és a terápiás válasz szempontjából fontos még a Notch jelátviteli út, valamint a DLL3 ligandumok. Az SCLC-A altípus a fokozott DLL3-expresszióból adódóan Notch^{inaktív} daganattípus. SCLC-N esetén viszont nincs jelen a DLL3, ezért itt a Notch jelátviteli út aktív (8, 16, 21). A DLL3-expresszió klinikailag releváns lehet, léteznek is kísérletes DLL3-gátlók, noha ez idáig nem sikerült velük jelentős eredményeket felmutatni (31).

A sejthalált gátló fehérjecsalcádba tartozó Bcl-2 fehérje szintén rendelkezik terápiás relevanciával, és valószínűleg prognosztikus értékkel is bír. A molekuláris alcsoportok szempontjából a legújabb *in silico* és *in vitro* adatok tükrében megállapítható, hogy a Bcl-2 expressziója szintén az SCLC-A alcsoportban a legnagyobb, míg a többi altípus lényegesen alacsonyabb expressziós szinteket mutat (10).

A CREBBP tumorszuppresszor gén inaktivációja jelentősen fokozza az SCLC növekedési hajlamát, valamint proliferációs képességét (32). *In vivo* kísérletek kimutatták, hogy a CREBBP-et alulexpresszáló daganatok „klasszikus” SCLC fenotípussal és jelentős mértékű neuroendokrin differenciációval rendelkeznek, valamint fokozott érzékenységet mutatnak a hiszton-deacetiláz (HDAC)-inhibitorokkal, nevezetesen a pracinostattal szemben (32). Emiatt célszerű volt a CREBBP-expresszió altípusok szerinti vizsgálata, melynek eredménye, hogy a CREBBP-inaktiváció hatásai SCLC-A altípus esetén a legkifejezettebbek (32).

A ritkább génhibák között szerepel még az EphA7-mutáció, valamint a 6%-os gyakoriságú FGFR1-amplifikáció

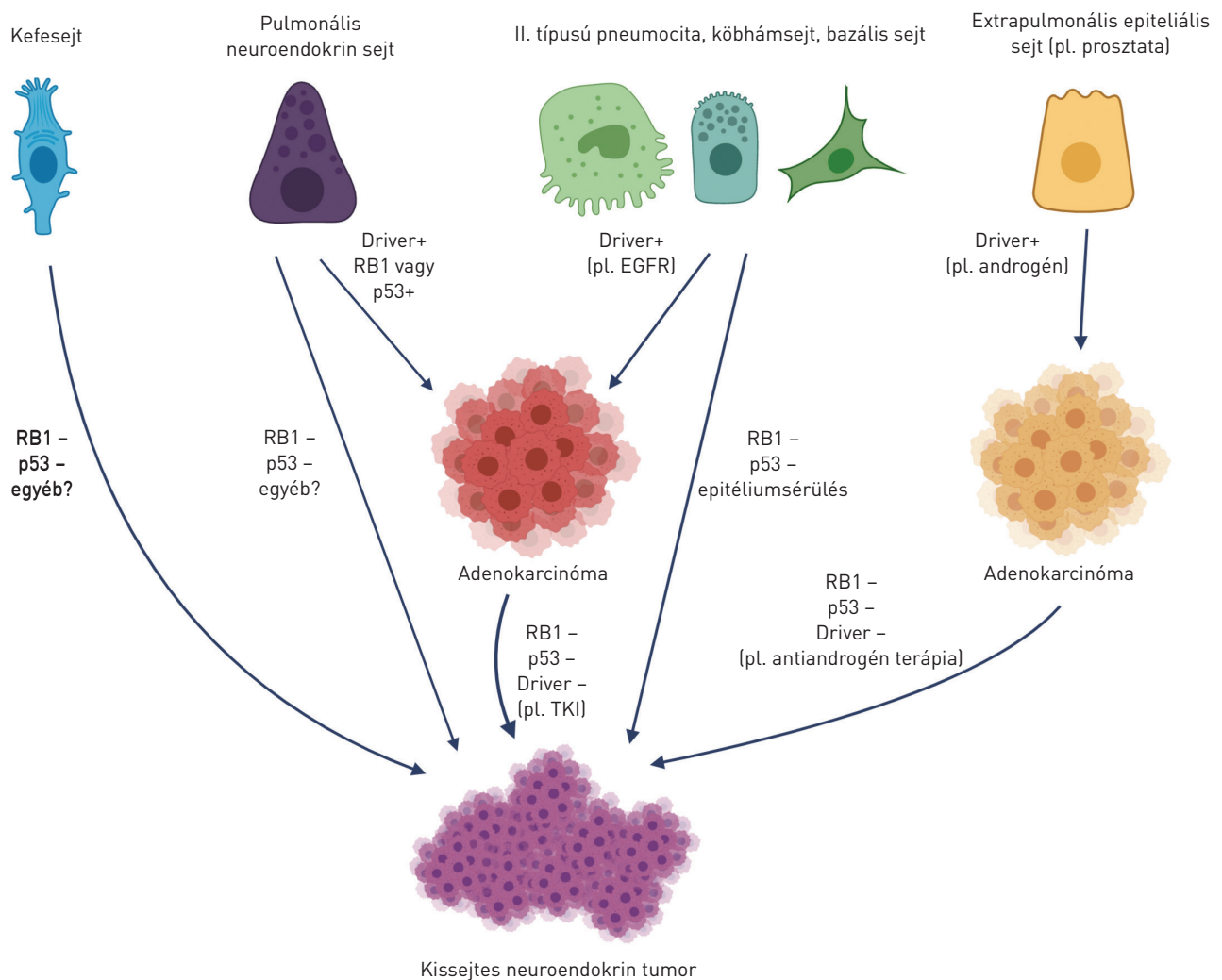
(33). Ezeknek a géneknek az expressziós szintje viszont – jelenlegi ismereteink szerint – nem mutat különbséget az SCLC-altípusok között.

Az elmúlt évek során bizonyítást nyert, hogy az előbbieken felsorolt, klinikai szempontból releváns gének, jelutak és fehérjék is eltérő aktivitást és expressziót mutatnak a különböző neuroendokrin és molekuláris alcsoportokban. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy számos egyéb faktor esetén is jelentős különbségek lehetnek az újonnan javasolt SCLC-alcsoportok esetében.

Sejtes eredet szerinti heterogenitás

A tüdőrák korai stádiumban történő felismerése – melyben elengedhetetlen szerepe van a rendszeresen végzett szűrővizsgálatoknak – jelentős mértékben növeli a betegek túlélési esélyeit. Ugyanakkor, szemben az NSCLC-vel, az SCLC gyors progressziója miatt a betegek rendszerszintű szűrése még a rizikócsoportba tartozó egyének esetén sem bizonyult hatékonynak (34). Az NSCLC és SCLC kategóriák közötti további különbség, hogy míg az előbbi esetében a sokszor jól ismert prekancerózus állapotok segítik a daganat sejtes eredetének meghatározását, addig SCLC-ben ez jellemzően nem lehetséges. A p53 és RB1 gének együttes inaktiválódása a daganat kialakulásának elengedhetetlen feltétele, de a pontos szövettani ismeretek nélkül ezek onkogenézisben betöltött szerepe nem minden esetben tisztázott (7).

Az esetek többségében az SCLC a hörgőrendszer neuroendokrin sejteiből ered (3. ábra), viszont bizonyos esetekben lehet köbhámsejt vagy ritkábban II. típusú pneumocita eredetű is (16). Mindhárom esetben alapfeltétel a p53 és RB1 gének inaktiválódása, valamint – bizonyos esetekben – a tüdőepitélium sérülése és a regenerációs folyamatok zavara (35, 36). Ennek megfelelően SCLC kifejelett tüdő-adenokarcinómából (LADC, lung adenocarcinoma) is kialakulhat transzdzifferenciáció révén (16). Az EGFR-tirozinkináz-gátlók (TKI) kezdetben rendkívül hatékonynak bizonyulnak EGFR-szenzitizáló mutációval rendelkező LADC esetén, viszont a sokszor látványos és hosszan tartó kedvező terápiás válasz ellenére a betegeknél előbb-utóbb gyógyszer-rezisztencia lép fel. E gyógyszerrezisztens esetek 3–10%-ában pedig megfigyelhető a LADC-SCLC transzdzifferenciáció, a p53 és RB1 gének együttes inaktiválódása, valamint az alacsony arányban előforduló mutáns EGFR-allélek (16, 37, 38). Az így létrejött SCLC klinikai viselkedését tekintve megegyezik a *de novo* kialakult SCLC-vel, beleértve a kezdeti nagyfokú kemoszenzitivitást és az azt követően kialakuló rezisztenciát is (39). A LADC-SCLC transzdzifferenciáció dinamikája viszont nem ismert, bár valószínűsíthetően korai folyamat (40). Az SCLC mellett más daganattípusok esetén is megfigyelhető a adenokarcinóma-neuroendokrin tumor transzdzifferenciáció, melyek közül kiemelendő a prosztatarák, ahol a p53 és RB1 gének inaktiválódása mellett az androgénreceptor expressziójában végbemenő változásoknak tulajdonítanak kiemelkedő szerepet (41, 42). Az SCLC különböző sejtes eredetének egy másik példája az SCLC-P altípusba tartozó, a Pou2f3 transzkripció



3. ÁBRA. Az SCLC sejtes eredet szerinti heterogenitása. Az SCLC legtöbbször a hörgőrendszer neuroendokrin sejtjeiből ered, viszont bizonyos esetekben lehet köbhámsejt vagy ritkábban II. típusú pneumocita eredetű is. Az SCLC kialakulhat transzdzifferenciáció útján is, már kifejezett tüdőadenokarcinómából. Az SCLC kialakulásának alapfeltétele minden esetben a p53 és RB1 gének együttes inaktiválódása, amelynek okai inaktíváló mutációk, nagyobb deléciók vagy a heterozigotáság elvesztése. Az ábra Drapkin és mtsai (16), valamint Sutherland és mtsai (104) alapján készült a BioRender© képszerkesztő program használatával

faktor által mediált daganatok csoportja. Ezek valószínűsíthetően a légzőrendszer kefejtjeiből származnak és transzdzifferenciáció útján alakulnak SCLC-vé [27].

AZ SCLC HETEROGENITÁSÁNAK KLINIKAI RELEVÁNCIÁJA

Kemoterápia

Az SCLC kemoterápiás kezelése elsősorban platinaalapú harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerekkel történik, kiegészítve etopoziddal [9]. A terápiás válasz-készséget tekintve, bár kezdetben jól reagál a különböző ke-

meterápiás szerekre [a kezelésre javuló aránya [response rate] az NSCLC-ben észleltnek akár duplája is lehet], az idő előrehaladtával az esetek döntő többségében rezisztencia alakul ki, terápiás választ el nem állítva a kezelőorvost [43–46]. A kemoterápiás válasz-készséget nagymértékben befolyásolja mind a neuroendokrin jellegben, mind a génexpressziós mintázatban jelen lévő nagyfokú heterogenitás [3, 10].

Sejtvonalakon végzett biomarker-kutatások kimutatták, hogy a Schlafen 11 (SLFN11) gén expressziója korrelál a DNS-károsító és a DNS javítását gátló szerek hatékonyságával [47]. Ezt az összefüggést a későbbiekben további

SCLC-sejtvonalakon, valamint más daganattípusokon végzett kísérletek is megerősítették, és kimutatták, hogy az SLFN11-et alacsonyán expresszáló tumorok nagyfokú rezisztenciát mutatnak a kemoterápiás ágensekkel szemben, beleértve az etopozid-ciszplatin (EP) kombinációt is [47–50]. Megközelítőleg az összes tumorsejtvonal felében mértek magas expressziós szinteket (beleértve számos SCLC-sejtvonalat), ugyanakkor jelenlegi ismereteink szerint nincs összefüggés az SLFN11 expressziós profilja és az újonnan leírt molekuláris SCLC-altípusok között [48, 51, 52]. Az SLFN11, mint lehetséges biomarker előnye, hogy expressziós mintázata immunhisztokémiai módszerekkel jól vizsgálható a kereskedelembe is kapható, validált anti-SLFN11 antitestekkel [52]. Megjegyzendő továbbá, hogy a kemoterápiás válasz-készség meghatározása mellett az SLFN11 expressziója a poli-(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) inhibitorok szempontjából is terápiás relevanciával bír [53]. Egy fázis II-es randomizált klinikai vizsgálat szerint ugyanis az immunhisztokémiailag igazolt SLFN11-pozitivitás prediktív értékkel bír veliparib-temozolomid (TMZ) kezelés esetén [53]. A kemoterápiás válasz-készség szempontjából egy másik releváns genetikai marker a Notch jelút. A Notch^{aktív}, neuroendokrin differenciációval nem (vagy kevésbé) rendelkező daganatok esetén megfigyelhető a kemoterápiával szembeni viszonylagos rezisztencia [16]. Ennél fogva feltételezhető, hogy a Notch-inhibitorok kemoterápiával történő egyidejű adása fokozza az adott kemoterápiás szer hatékonyságát [16]. A neuroendokrin fenotípus szintén jelentős mértékben befolyásolja a kemoterápiás válasz-készséget, hiszen az NE-alacsony és nem-NE alcsoportba tartozó, lassabban osztódó daganatok általában kevésbé reagálnak a citotoxikus kemoterápiás ágensekre [16]. Bár a közelmúltban számos genetikai markert azonosítottak, melyek összefüggést mutattak a válasz-készség mértékével, napjainkban nem ismerünk egyetlen olyan biomarkert sem, mely biztosan szerepet játszik a kezelése során jelentkező terápiás rezisztenciában. Ennek oka elsősorban az lehet, hogy SCLC esetén általában nem kerül sor újabb mintavételre a terápiás rezisztencia kialakulását követően.

Immunterápia

A tüdőrákban alkalmazott hagyományos daganatellenes kezelési módszerek mellett az elmúlt években jelentősen felértékelődött az immunellenőrzőpont-gátlók (immune checkpoint inhibitors, ICI) szerepe. A PD-1-gátló vegyületek közül a nivolumabot és a pembrolizumabot, a PD-L1-gátlók közül az atezolizumabot törzskönyvezték NSCLC-ben. Az ICI-k az NSCLC-s betegek egy jól körülírt csoportjában jelentősen növelik mind a progressziómentes túlélést (progression-free survival, PFS), mind a teljes túlélést (overall survival, OS) [54–56]. Az NSCLC-ben leírt, és az ICI hatékonysága szempontjából fontos érzékenységi mutatók egy jelentős része még kifejezettebb SCLC esetén, ezért joggal feltételezhetjük, hogy az immunterápia forradalmasítani fogja az SCLC kezelését is. Az SCLC ugyanis főleg dohányzás következtében alakul ki, és ebből adódóan magas tumormutációs terhelés (tumor

mutation burden, TMB) jellemzi (9,9 mutáció/megabázis [Mb] vs. 6,3–9 mutáció/Mb NSCLC-ben), amely prediktív faktor az immunterápiás válasz-készségre nézve [56, 57]. Továbbá az SCLC nem rendelkezik (vagy csak nagyon ritkán, terápia-refrakter esetekben) EGFR-mutációval vagy ALK-transzlokációval, melyek NSCLC esetén negatív prediktív tényezők [59–61]. Az ICI-k hatékonyságát illetően jelentős szerepet tulajdonítanak a daganat immunogenitásának is, mely SCLC esetén szintén kiemelkedőnek bizonyult, tekintettel a spontán fellépő erős immunválaszra és a paraneopláziás tünetegyüttesekre (pl. Lambert–Eaton miaszténia szindróma; LEMS). Egy 264 SCLC-s beteg bevonásával készült prospektív vizsgálat szerint a kórelfolyás során a betegek 9,4%-ánál jelentkeznek tumorsejtek által termelt neuronális antigénekkal asszociált paraneopláziás neurológiai szindrómák (paraneoplastic neurologic syndrome, PNS) [62]. E PNS-ek közül a leggyakrabban előforduló tünetegyüttes a LEMS, mely az esetek 3–4%-ában van jelen és hosszabb medián OS-értékekhez társul [62–64]. Mindezen biztató jelek ellenére mind az első vonalban adott atezolizumab (medián OS 12,3 vs. 10,3 hónap), mind a durvalumab (medián OS 13 vs. 10,3 hónap) csak mérsékelten növelte a betegek túlélését a csak kemoterápiával kezelt betegekhez viszonyítva, és a várt átütő siker elmaradt [65, 66]. A terápiás sikertelenség okai multifaktoriálisak, jelenleg alig ismertek. A PD-1/PD-L1 gátlókkal elért viszonylag szerény eredmények javarészt azzal magyarázhatóak, hogy NSCLC-hez képest SCLC esetén a daganatsejtek PD-L1-expressziója jelentősen alacsonyabb, és az expressziós mintázat nem korrelál az immunterápiás hatékonysággal [67, 68]. Emellett a T-limfociták aktiválásához szükséges MHC-I fehérjék expressziós szintje is kisebb SCLC esetén [69]. Végezetül a neuroendokrin heterogenitás szintén fontos szereppel bír az ICI-válasz-készség szempontjából. A neuroendokrin altípusú SCLC ugyanis „immunsivatag” fenotípussal rendelkezik, a tumor immunsejtekkel történő infiltrációja pedig akadályozott még nagyfokú immunogenitás esetén is [23, 24].

Céltott daganatellenes kezelés

Bár a céltott onkológiai készítmények már az NSCLC terápiájának szerves részét képezik, SCLC esetén ez idáig nem bizonyultak hatékonynak. Az alábbiakban összefoglaljuk az utóbbi évek legígéretesebb céltott terápiás ágenseit és az azok hatékonyságát vizsgáló klinikai vizsgálatok eredményeit. A PARP-inhibitorok a PARP enzim gátlása révén okoznak sejthalált azáltal, hogy kötődnek a DNS-hez kötött aktivált PARP centrumához, megakadályozva ezáltal annak disszociációját [70]. Következésképpen, a PARP-gátlók számos tumorban – DNS-károsító ágenssel kombinálva – kromoszómastabilitáshoz, sejtciklusmegálláshoz és apoptózis-indukcióhoz vezetnek. Az egészséges tüdőepitéliumhoz és az NSCLC-hez viszonyítva, bizonyos SCLC-altípusok esetén a PARP enzim jelentős mennyiségben expresszálódik, ezért célszerű lehet a PARP-gátlók alkalmazása [71]. Preklinikai kísérletes modellek kimutatták, hogy a PARP-gátló veliparib

jelentősen növeli a kemoterápiás szerek és a sugárkezelés hatékonyságát SCLC esetén *in vitro* és *in vivo* is [72]. Ezeket a megfigyeléseket részben megerősítette egy 104 beteg bevonásával készült randomizált fázis II-es vizsgálat is, ahol az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) jelentősen nagyobb volt a veliparib-TMZ kezelésben részesülő betegek körében (összehasonlítva a placebo-TMZ-vel kezettekkel; 39% vs. 14%, $p=0,016$) [53]. Ugyanakkor sem a medián PFS, sem a medián OS nem különbözött szignifikánsan a két vizsgálati csoport között [53]. Ahogy a fentiekben már utaltunk rá, az SLFN11 expressziója prediktív értékkel bírhat veliparib-TMZ kezelés esetén. A veliparib más kemoterápiás ágensekkel (EP) történő kombinációja szintén magasabb ORR-értékekkel jár, viszont a PFS-, illetve OS-beli különbségeket tekintve ez esetben sem volt jelentős az eltérés [45]. A Notch^{inaktív} daganatok egyik jellegzetessége, hogy a DLL3 ligandumok fokozottan fejeződnek ki, ezért ezekben az esetekben célszerű lehet a DLL3-at célzó citotoxikus rovalpituzumab tesirine (Rova-T) alkalmazása [8, 16]. A korai fázisú klinikai vizsgálatok esetén a Rova-T-kezelés valóban hatékonynak bizonyult

kiújuló SCLC-ben: a vizsgált 65 esetből 11 (17%) betegnél írtak le teljes vagy részleges remissziót (complete remission, CR; illetve partial remission, PR), míg a stabil betegséggel (stable disease, SD) rendelkezők száma 35 (54%) volt [73]. A biztató korai eredmények ellenére viszont sem a fázis II-es [74], sem a fázis III-as [75] klinikai vizsgálatok nem igazolták a Rova-T nagyobb fokú hatékonyságát a topotekánnal szemben, ezért 2018 decemberében leállították az említett fázis III-as vizsgálatot és a DLL3-t célzó Rova-T-t a vizsgálat vezetői hatástalannak nyilvánították [75].

Figyelembe véve, hogy bizonyos SCLC-altípusoknál az AURKA overexpresszált, ezért egy másik célzott terápiás megközelítés az AURKA-gátló vegyületek (pl. alisertib) használata. Egy 178 beteg bevonásával készült, randomizált fázis II-es vizsgálat eredménye alapján megállapítható, hogy a másodvonásban adott paklitaxel-alisertib kombináció csak mérsékelten növelte a betegek PFS-értékét a csak paklitaxellel kezelt betegekkel szemben (medián PFS 3,32 hónap vs. 2,17 hónap; $p=0,113$) [76]. Ugyanakkor az alisertib használata jelentősen növelte a grade 3 mellékhatások

1. TÁBLÁZAT. Célzott terápiás ágensekkel történt jelentősebb klinikai vizsgálatok SCLC-ben

Vizsgálati azonosító	Fázis	Gyógyszercsalád	Terápiás ágens	Eredmények
NCT02289690 [105]	I-II	PARP-gátló	veliparib	kedvező mellékhatásprofil
NCT01286987 [106]	I	PARP-gátló	talazoparib	kedvező mellékhatásprofil
NCT01638546 [53]	II	PARP-gátló	veliparib	ORR: 39% vs. 14% ($p=0,016$) PFS*: 3,8 vs. 2,0 ($p=0,39$) OS*: 8,2 vs. 7,0 ($p=0,50$)
ECOG-ACRIN 2511 [45]	II	PARP-gátló	veliparib	ORR: 71,9% vs. 65,6% ($p=0,57$) PFS: 6,1 vs. 5,5 ($p=0,06$) OS: 10,3 vs. 8,9 ($p=0,17$)
NCT03061812 [75]	III	DLL3-inhibitor	Rova-T	negatív eredmények
TRINITY [74]	II	DLL3-inhibitor	Rova-T	negatív eredmények
ALTER 1202 [77]	II	tirozin-multikináz-inhibitor	anlotinib	PFS: 4,1 vs. 0,7 ($p<0,0001$) OS: 7,3 vs. 4,9 ($p=0,0210$)
NCT00154388 [107]	II	tirozinkináz-gátló	imatinib	negatív eredmények
NCT01533181 [108]	II	IGF-1R-inhibitor	linsitinib	negatív eredmények
NCT00869752 [109]	I	IGF-1R-inhibitor	dalotuzumab	kedvező mellékhatásprofil
NCT02038647 [76]	II	AURKA-inhibitor	alisertib	ORR: 22% vs. 18% ($p=0,406$) PFS: 3,32 vs. 2,17 ($p=0,113$) OS: 6,86 vs. 5,58 ($p=0,714$)
SALUTE [110]	II	VEGF-inhibitor	bevacizumab	ORR: 58% vs. 48% PFS: 5,5 vs. 4,4 OS: 9,4 vs. 10,9
NCT02454972 [111]	II	RNS-polimeráz II-gátló	lurbinectedin	ORR: 35,2% PFS: 3,5 OS: 9,3

PARP: poli-(ADP-ribóz) polimeráz, DLL3: delta-like protein 3, IGF-1R: insulin-like growth factor 1-receptor, AURKA: Aurora-kináz-A, VEGF: vascular endothelial growth factor, ORR: objective response rate (objektív válaszarány), PFS: progression-free survival (progressziómentes túlélés), OS: overall survival (teljes túlélés), *hónapban kifejezve

előfordulási kockázatát (67% vs. 22% a csak kemoterápiával kezelt betegekkel szemben) [76]. Egy másik lehetséges célzott terápiás szer az orálisan adható tirozin-multikináz-inhibitor anlotinib, mely a közelmúltban ismertetett ALTER 1202 fázis II-es randomizált klinikai vizsgálat szerint jelentősen növeli a betegek túlélését harmad- vagy többedvonásban: anlotinib-kezelés esetén a medián PFS 4,1 hónap volt (vs. 0,7 hónap a placebocsoportban; $p < 0,0001$) [77]. Az említett terápiás készítmények mellett egyéb ígéretes célzott daganatellenes szerek is klinikai kipróbálás alatt állnak (1. táblázat).

ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK MOLEKULÁRIS ALTÍPUSOK SZERINT

A fentiekben megállapítottuk, hogy a célzott daganatellenes terápiák ez idáig javarészt sikertelennek bizonyultak SCLC esetén, és az NSCLC-nél már rutinszerűen alkalmazott immunterápia is csak mérsékelten képes növelni a túlélést a kemoterápiához képest. Ennek oka elsősorban az SCLC nagyfokú heterogenitásában és a klinikai vizsgálatok nem szelektált betegcsoportjaiban keresendő. A molekuláris alcsoportok szerinti kezelés lehetőségét biztosíthat új SCLC-kezelések kialakításához (4. ábra).

SCLC-A: Notch^{inaktív} daganatok lévén ezek a tumorerősebb DLL3-expresszióval rendelkeznek a többi alcsoporthoz képest, ezért célszerű lehet a DLL3-at célzó Rova-T alkalmazása [10]. Továbbá, tekintettel a Bcl-2 magas expressziós szintjére, egy másik lehetséges terápiás szer a Bcl-2-inhibitor venetoklax, mely már rutinszerűen alkalmazott terápiás szer krónikus limfoid leukémiában [10, 78–80]. A CREBBP tumorszuppresszor gén inaktivációjának hatása szintén SCLC-A altípusban a legkifejezettebb, terápiás indikációt biztosítva ezáltal a HDAC-gátló pracinostat használatához [16, 32]. Végezetül pedig, figyelembe véve a magas INSM1-expressziót, ebben a szubtypusban a leghatékonyabbak a lizinspecifikus demetiláz 1 (LSD1)-inhibitorok is (pl. GSK2879552) [81, 82].

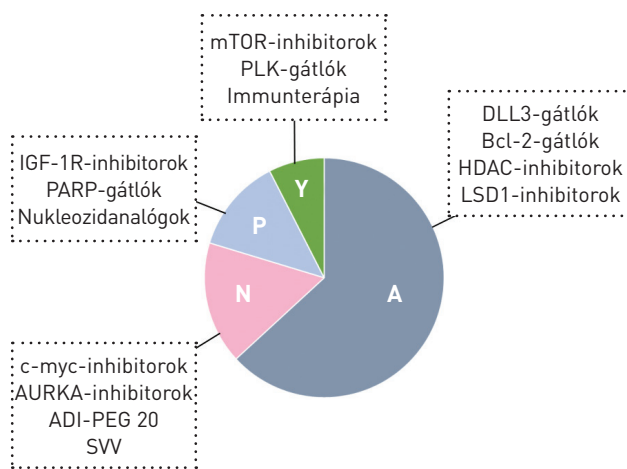
SCLC-N: Az SCLC-N altípus egyik fő jellemzője a c-myc-amplifikáció és az ebből adódó AURKA-aktivitás, valamint a fokozott arginin-bioszintézis. Emiatt feltételezhető, hogy mind a c-myc- (pl. MYC975), mind az AURKA-inhibitorok (pl. alisertib) terápiás hatékonysága ebben az altípusban a legkifejezettebb [10, 16]. A fokozott metabolikus aktivitás miatt ezek a daganatok érzékenyek a pegilált arginin-deimináz (ADI-PEG 20) által okozott arginindeplecióra is, mely jelentős mértékben gátolja a tumorsejtek növekedését [30]. A molekuláris altípusok meghatározásában fontos szerepet játszott az ún. Seneca-völgyi onkolitikus pikornavírus (Seneca Valley virus, SVV) [83]. Az SVV nagyfokú szelektivitást mutat az SCLC-N alcsoportba tartozó daganatsejtek iránt, ezért feltételezhető, hogy a terápiás célzattal a szervezetbe juttatott SVV hatásos lehet ebben a molekuláris alcsoportban, valamint fokozhatja más daganatellenes szerek hatékonyságát [10, 83].

SCLC-P: A CRISPR/Cas9 technológiával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az SCLC-P altípus jelentősen függ az

IGF-1R jelátviteli útvonal aktivitásától [27]. Ennek megfelelően az IGF-1R-inhibitorok (pl. dalotuzumab) terápiás indikációval bírnak ebben az alcsoportban [10, 27]. Feltételezhető továbbá, hogy az előzőekben részletezett PARP-gátlók (pl. talazoparib, veliparib) úgyszintén ebben a molekuláris szubtypusban a leghatékonyabbak (bár a prediktív biomarkerként szolgáló SLFN11 expressziós szintjét tekintve nem mutatkozik jelentős különbség a többi altípushoz viszonyítva) [84]. Végezetül kiemelendő, hogy az SCLC-P altípus érzékeny lehet a nukleozidanalógokra is (pl. citarabin, fludarabin-foszfát és klofarabin) [84].

SCLC-Y: Az SCLC-Y molekuláris alcsoport – a géneexpressziós profiljából és az *in silico* vizsgálatok eredményeiből adódóan – az mTOR- és PLK-gátlókkal szemben a legérzékenyebb [85]. Továbbá, a többi alcsoportéhoz viszonyítva az SCLC-Y sejtvonalak magasabb PD-L1-, LAG-3- és CD38-expressziós szintekkel rendelkeznek [84]. Ezen immunmarkerek magasabb szintje prediktív értékkel bírhat az immunterápiás ágensekre nézve, ebből adódóan pedig az ICI-k alkalmazása elsősorban ebben a szubtypusban ajánlott [84].

A molekuláris altípusok mellett a neuroendokrin differenciáció mértéke is fontos szerepet tölt be a terápiás válasz-készség meghatározásában. A neuroendokrin altípusok „immunsivatag” fenotípusukból adódóan feltételezhetően



4. ÁBRA. Potenciális célzott kezelések molekuláris altípusok szerint. Preklinikai vizsgálatok alapján az SCLC-A alcsoportba tartozó tumorerősebbek fokozott érzékenységet mutatnak a DLL3-, Bcl-2-, HDAC- és LSD1-inhibitorokkal szemben, míg az SCLC-N alcsoport daganatai a c-myc- és AURKA-gátlókkal, valamint az ADI-PEG 20-szal és az SVV-vel szemben a legérzékenyebbek. Géneexpressziós profiljukból adódóan az SCLC-P alcsoport érzékeny az IGF-1R- és PARP-gátlókkal, illetve a nukleozidanalógokkal szemben. SCLC-Y esetén az mTOR- és PLK-gátlók, valamint az immunterápiás ágensek a leghatékonyabbak (A: SCLC-A, N: SCLC-N, P: SCLC-P, Y: SCLC-Y, DLL3: Delta-like protein 3, HDAC: hiszton-deacetiláz, LSD1: lizinspecifikus demetiláz 1, AURKA: Aurora-kináz-A, ADI-PEG 20: pegilált arginin-deimináz, SVV: Seneca-völgyi pikornavírus, IGF-1R: insulin-like growth factor 1-receptor, PARP: poli-(ADP-ribóz) polimeráz, PLK: polo-like kináz)

kevésbé reagálnak az immunterápiás ágensekre, viszont fokozott érzékenység jellemezheti őket a konvencionális kemoterápiás szerek iránt [23, 24]. Ezzel szemben a neuroendokrin differenciációval nem rendelkező szubtypusokat morfológiai szempontból az „immunoázis” fenotípus jellemzi, mely jelentős mennyiségben tartalmaz tumort infiltráló immunsejteket [23, 24]. Következésképpen az ICI-k alkalmazása inkább ez utóbbi fenotípus esetén javasolt.

NYITOTT KÉRDÉSEK AZ SCLC HETEROGENITÁSÁRA VONATKOZÓAN

1. A molekuláris altípusok prognosztikus értéke és a metasztatikus mintázatra gyakorolt hatása jelenleg javarészt ismeretlen. Ázsiai betegpopulációban a fokozott ASCL1-expresszió negatív prognosztikus tényezőnek bizonyult korai stádiumú műtött SCLC esetén [86]. A többi molekuláris altípus túlélésre gyakorolt hatása viszont nem ismert, és előrehaladott stádium esetén az SCLC-A altípus prognosztikus értéke is vitatott. A metasztatikus mintázatra vonatkozóan GEMM egérmodellel végzett kísérletek kimutatták, hogy az NF1B amplifikációja hozzájárul az SCLC áttétképzési hajlamának fokozódásához [87]. A molekuláris altípusok tekintetében ezen amplifikáció SCLC-A alcsoport esetén a legkifejezettebb [10]. Ugyanakkor felmerül a kérdés: van-e bármilyen jellegű összefüggés más, a metasztatikus képességet befolyásoló gén-expressziós elváltozás és a molekuláris szubtypusok között?

2. A mikrokörnyezeti hatásokra bekövetkező fenotípusos plaszticitás gyakori jelenség agresszívan növekvő daganattípusoknál. Preklinikai kísérletek szerint feltételezhető, hogy az egymással párhuzamosan előforduló molekuláris SCLC-alcsoportok mellett fennállhat egy többszintű hierarchikus elrendeződés is az alcsoportokat illetően, és az SCLC-A altípus tulajdonképpen az SCLC-N altípus szükséges prekursora [22, 25]. Ezt igazolandó, sejtvonalakon végzett tanulmányok kimutatták, hogy valóban létezik egy átmeneti altípus (az SCLC-A és SCLC-N között) a neuroendokrin markerek expressziós szintjét illetően, viszont továbbra is nyitott kérdés, hogy ez a tranzienst fenotípus az intratumorális heterogenitás vagy valóban a fenotípusos plaszticitás egyik következménye [88].

3. Korai vizsgálatok kimutatták, hogy míg az SCLC-A altípusba tartozó sejtvonalak kemoterápia-naiv betegekben származnak, addig az SCLC-N altípus sejtvonalai kemoterápiával kezelt vagy kemoterápiára rezisztens daganatokból erednek [19]. Ennek egyik lehetséges oka a konvencionális kemoterápiás szerekkel szemben kialakuló fenotípusos plaszticitás. Egy másik lehetséges magyarázat, hogy az SCLC-N altípusba tartozó sejtek már kialakulásuktól kezdve rezisztensebbek a kemoterápiás ágensekkel szemben, és jelentős szereppel bírnak a rezisztencia kialakulásában is.

A molekuláris alcsoportok konvencionális kemoterápiás szerekkel szembeni érzékenysége jelenleg nem tisztázott.

4. Mind a molekuláris altípusok, mind a neuroendokrin differenciáció szintjén jelentős mértékű intra- és intertumorális heterogenitás észlelhető. A domináns molekuláris alcsoport mellett ugyanis rendszerint megfigyelhető a többi altípus jelenléte is egyazon daganaton belül, diagnosztikus nehézségek elé állítva a patológust és a kezelőorvost [25, 89]. Ebből adódóan a bronhoszkópos vagy transztorakális mintavételből származó biopsziás minta szövettani elemzése valószínűleg nem elegendő a molekuláris altípus meghatározásához, és a pontos (altípusra irányuló) diagnózis felállítása csak sebési reszekciós minta alapján lehetséges.

Az intertumorális heterogenitás szempontjából szintén jelentős eltérések lehetnek az egyes szövettani minták között. Munkacsoportunk friss tanulmánya szerint ugyanis a nyirokcsomóáttétek neuroendokrin fenotípusa nem minden esetben azonos a primer SCLC neuroendokrin fenotípusával, és számos – a neuroendokrin differenciáció szempontjából fontos – gén expressziós szintjében jelentős különbségek mutatkoznak [90]. Következésképpen, a nyirokcsomó- vagy szervi áttétek elemzése szintén nem informatív a primer tumor neuroendokrin fenotípusára vonatkozóan.

5. Bár az SCLC mellett más neuroendokrin daganatok (nagysejtes neuroendokrin tüdőkarzinóma, prosztatakarcinóma) is rendelkezhetnek hasonló molekuláris altípusokkal, ezzel kapcsolatos átfogó tanulmány még nem készült. Szintén nem áll rendelkezésre elegendő adat az igazoltan LADC-SCLC transzdifferenciáció során kialakuló SCLC molekuláris altípusaira vonatkozóan. A neuroendokrin daganatok és a ritka – transzdifferenciáció útján kialakuló – tumorok molekuláris alcsoportok alapján történő osztályozása terápiás jelentőséggel bírhat.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az SCLC szisztémás kezelésében nem történt jelentős előrelépés az elmúlt három évtizedben, melynek oka elsősorban az SCLC nagyfokú heterogenitásában és a klinikai vizsgálatok nem szelektált betegcsoportjaiban keresendő. Ugyanakkor a közelmúlt transzlációs kutatásai lehetővé tették az SCLC heterogenitásának jobb megértését. A legújabb adatok alapján az SCLC további alcsoportokra bontható a neuroendokrin differenciáció és négy vele kapcsolatba hozható gén (ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1) expressziós profiljának függvényében. Génexpressziós mintázatukból adódóan ezek az alcsoportok jelentősen különböznek egymástól mind a biológiai viselkedés, mind a terápiás válasz-készség szempontjából, így megismerésük lehetőséget biztosíthat új terápiás stratégiák kifejlesztéséhez.

IRODALOM

1. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Lung cancer in Hungary. *J Thorac Oncol* 15:692–699, 2020
2. Rudin CM, Poirier JT. Small-cell lung cancer in 2016: Shining light on novel targets and therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 14:75–76, 2017
3. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 17:725–737, 2017
4. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 354:618–622, 2016
5. Tamási L, Müller V. A tüdő neuroendokrin daganatainak tünete és diagnosztikája. *Orv Hetil* 152:366–370, 2011
6. Bunn PA Jr, Minna JD, Augustyn A, et al. Small cell lung cancer: can recent advances in biology and molecular biology be translated into improved outcomes? *J Thorac Oncol* 11:453–474, 2016
7. Tímár J, Patócs A. A tüdő és a gasztrointesztinum neuroendokrin daganatainak genetikája: hasonlóságok és különbségek. *Magy Onkol* 62:77–82, 2018
8. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 524:47–53, 2015
9. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16:1171–1182, 2018
10. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 19:289–297, 2019
11. Barnard WG. The nature of the “oat-celled sarcoma” of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 29:241–244, 1926
12. Azzopardi JG. Oat-cell carcinoma of the bronchus. *J Pathol Bacteriol* 78:513–519, 1959
13. Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 34:63–67, 1973
14. Oboshi S, Tsugawa S, Seido T, et al. A new floating cell line derived from human pulmonary carcinoma of oat cell type. *Gan* 62:505–514, 1971
15. Pettengill OS, Sorenson GD, Wurster-Hill DH, et al. Isolation and growth characteristics of continuous cell lines from small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 45:906–918, 1980
16. Drapkin BJ, Rudin CM. Advances in small-cell lung cancer (SCLC) translational research. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, doi: 10.1101/cshperspect.a038240
17. Polley E, Kunkel M, Evans D, et al. Small cell lung cancer screen of oncology drugs, investigational agents, and gene and microRNA expression. *J Natl Cancer Inst* 108:djw122, 2016
18. Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, et al. Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features. *Cancer Res* 45:2913–2923, 1985
19. Gazdar AF, Carney DN, Nau MM, et al. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, and growth properties. *Cancer Res* 45:2924–2930, 1985
20. Doyle LA, Borges M, Hussain A, et al. An adherent subline of a unique small-cell lung cancer cell line downregulates antigens of the neural cell adhesion molecule. *J Clin Invest* 86:1848–1854, 1990
21. Calbo J, van Montfort E, Proost N, et al. A functional role for tumor cell heterogeneity in a mouse model of small cell lung cancer. *Cancer Cell* 19:244–256, 2011
22. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, et al. MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to Aurora kinase inhibition. *Cancer Cell* 31:270–285, 2017
23. Gazdar AF. Molecular phenotypes of SCLC. *J Thorac Oncol* 13(10S):S309, 2018
24. Dora D, Rivard C, Yu H, et al. Neuroendocrine subtypes of small cell lung cancer differ in terms of immune microenvironment and checkpoint molecule distribution. *Mol Oncol*, 2020, doi: 10.1002/1878-0261.12741
25. Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, et al. ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs. *Cell Rep* 16:1259–1272, 2016
26. Stewart CA, Gay CM, Xi Y, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nature Cancer* 1:423–436, 2020
27. Huang YH, Klingbeil O, He XY, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. *Genes Dev* 32:915–928, 2018
28. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1111–1116, 2012
29. Zhang W, Girard L, Zhang YA, et al. Small cell lung cancer tumors and preclinical models display heterogeneity of neuroendocrine phenotypes. *Transl Lung Cancer Res* 7:32–49, 2018
30. Chalhazhar MD, Wait SJ, Huang F, et al. MYC-driven small-cell lung cancer is metabolically distinct and vulnerable to arginine depletion. *Clin Cancer Res* 25:5107–5121, 2019
31. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 7:302ra136, 2015
32. Jia D, Augert A, Kim DW, et al. Crebbp loss drives small cell lung cancer and increases sensitivity to HDAC inhibition. *Cancer Discov* 8:1422–1437, 2018
33. Tímár J, Méhes G, Vass L. A tüdőrák molekuláris diagnosztikájának modern szemlélete és klinikai jelentősége. *Magy Onkol* 64,183–189, 2020
34. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer detected by CT screening. *Chest* 154:1284–1290, 2018
35. Tata PR, Rajagopal J. Plasticity in the lung: making and breaking cell identity. *Development* 144:755–766, 2017
36. Tata PR, Mou H, Pardo-Saganta A, et al. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo. *Nature* 503:218–223, 2013
37. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 19:2240–2247, 2013
38. Bordi P, Del Re M, Minari R, et al. From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring and resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for advanced T790M-positive NSCLC. *Lung Cancer* 131:78–85, 2019
39. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol* 37:278–285, 2019
40. Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 35:3065–3074, 2017
41. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 22:298–305, 2016
42. Tzelepi V, Zhang J, Lu JF, et al. Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features. *Clin Cancer Res* 18:666–677, 2012
43. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551, 2008
44. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. 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* 30:1692–1698, 2012
45. Owonikoko TK, Dahlberg SE, Sica GL, et al. Randomized phase II trial of cisplatin and etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive-stage small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study. *J Clin Oncol* 37:222–229, 2019
46. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7:866–872, 2012
47. Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, et al. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:15030–15035, 2012
48. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 483:603–607, 2012
49. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 483:570–575, 2012
50. Tang SW, Thomas A, Murai J, et al. Overcoming resistance to DNA-targeted agents by epigenetic activation of Schlafen 11 (SLFN11) expression with class I histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res* 24:1944–1953, 2018
51. Murai J, Feng Y, Yu GK, et al. Resistance to PARP inhibitors by SLFN11 inactivation can be overcome by ATR inhibition. *Oncotarget* 7:76534–76550, 2016

52. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, et al. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 23:523–535, 2017
53. 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. *J Clin Oncol* 36:2386–2394, 2018
54. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17:1497–1508, 2016
55. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:2078–2092, 2018
56. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379:2040–2051, 2018
57. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 131:1210–1219, 2012
58. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 9:34, 2017
59. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 22:4585–4593, 2016
60. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 13:1138–1145, 2018
61. Hastings K, Yu HA, Wei W, et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 30:1311–1320, 2019
62. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurological disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology* 85:235–239, 2015
63. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 353:117–118, 1999
64. Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 88:1334–1339, 2017
65. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379:2220–2229, 2018
66. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. 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* 394:1929–1939, 2019
67. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer* 51:421–426, 2015
68. 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* 17:883–895, 2016
69. Yamazaki K, Spruill G, Rhoderick J, et al. Small cell lung carcinomas express shared and private tumor antigens presented by HLA-A1 or HLA-A2. *Cancer Res* 59:4642–4650, 1999
70. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 12:47, 2019
71. Byers LA, Wang J, Nilsson MB, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov* 2:798–811, 2012
72. Owonikoko TK, Zhang G, Deng X, et al. Poly (ADP) ribose polymerase enzyme inhibitor, veliparib, potentiates chemotherapy and radiation in vitro and in vivo in small cell lung cancer. *Cancer Med* 3:1579–1594, 2014
73. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 18:42–51, 2017
74. Morgensztern D, Besse B, Greillier L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINI-TY study. *Clin Cancer Res* 25:6958–6966, 2019
75. AbbVie: Phase 3 trial of Rova-T as second-line therapy for advanced small-cell lung cancer (TAHOE study) halted. North Chicago, IL, 2018
76. Owonikoko TK, Niu H, Nackaerts K, et al. Randomized phase II study of paclitaxel plus alisertib versus paclitaxel plus placebo as second-line therapy for SCLC: primary and correlative biomarker analyses. *J Thorac Oncol* 15:274–287, 2020
77. Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial. *J Thorac Oncol* 13(10S):S351–S352, 2018
78. Poirier JT, Gardner EE, Connis N, et al. DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2. *Oncogene* 34:5869–5878, 2015
79. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 131:1704–1711, 2018
80. Lochmann TL, Bouck YM, Faber AC. BCL-2 inhibition is a promising therapeutic strategy for small cell lung cancer. *Oncoscience* 5:218–219, 2018
81. Takagi S, Ishikawa Y, Mizutani A, et al. LSD1 inhibitor T-3775440 inhibits SCLC cell proliferation by disrupting LSD1 interactions with SNAG domain proteins INSM1 and GF11B. *Cancer Res* 77:4652–4662, 2017
82. Augert A, Eastwood E, Ibrahim AH, et al. Targeting NOTCH activation in small cell lung cancer through LSD1 inhibition. *Sci Signal* 12:eaau2922, 2019
83. Poirier JT, Dobromilskaya I, Moriarty WF, et al. Selective tropism of Seneca Valley virus for variant subtype small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 105:1059–1065, 2013
84. Gay CM, Diao L, Stewart CA, et al. Inter- and intra-tumoral variations in ASCL1, NEUROD1, and POU2F3 transcriptional programs underlie three distinct molecular subtypes of small cell lung cancers. *Cancer Res* 79(13 Suppl):Abstr. 3772, 2019
85. Horie M, Saito A, Ohshima M, et al. YAP and TAZ modulate cell phenotype in a subset of small cell lung cancer. *Cancer Sci* 107:1755–1766, 2016
86. Furuta M, Sakakibara-Konishi J, Kikuchi H, et al. Analysis of DLL3 and ASCL1 in surgically resected small cell lung cancer (HOT1702). *Oncologist* 24:e1172–e1179, 2019
87. Denny SK, Yang D, Chuang C-H, et al. Nf1b promotes metastasis through a widespread increase in chromatin accessibility. *Cell* 166:328–342, 2016
88. Udyavar AR, Wooten DJ, Hoeksema M, et al. Novel hybrid phenotype revealed in small cell lung cancer by a transcription factor network model that can explain tumor heterogeneity. *Cancer Res* 77:1063–1074, 2017
89. Gay C, Diao L, Stewart C, et al. OA03.06 ASCL1, NEUROD1, and POU2F3 drive distinct subtypes of small cell lung cancer with unique therapeutic vulnerabilities. *J Thorac Oncol* 14:S213, 2019
90. Lohinai Z, Megyesfalvi Z, Suda K, et al. Comparative expression analysis in small cell lung carcinoma reveals neuroendocrine pattern change in primary tumor versus lymph node metastases. *Transl Lung Cancer Res* 8:938–950, 2020
91. Pearce AG. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 170:71–80, 1968
92. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, et al. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 22:1163–1172, 1968
93. Green RA, Humphrey E, Close H, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 46:516–525, 1969
94. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1471–1477, 1985
95. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. First-line therapy with VP-16 and cisplatin for small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 13:17–23, 1986
96. Harbour JW, Lai SL, Whang-Peng J, et al. Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. *Science* 241:353–357, 1988
97. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 246:491–494, 1989
98. Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ, et al. An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 386:852–855, 1997
99. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 4:181–189, 2003

100. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1104–1110, 2012
101. McColl K, Wildey G, Sakre N, et al. Reciprocal expression of INSM1 and YAP1 defines subgroups in small cell lung cancer. *Oncotarget* 8:73745–73756, 2017
102. Gardner EE, Lok BH, Schneeberger VE, et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis. *Cancer Cell* 31:286–299, 2017
103. Allison Stewart C, Tong P, Cardnell RJ, et al. Dynamic variations in epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), ATM, and SLFN11 govern response to PARP inhibitors and cisplatin in small cell lung cancer. *Oncotarget* 8:28575–28587, 2017
104. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell* 19:754–764, 2011
105. Atrافی F, Groen HJM, Byers LA, et al. Phase 1/2 study of veliparib (V) combined with carboplatin (Cb) and etoposide (E) in patients (pts) with extensive-stage disease (ED) small cell lung cancer (SCLC) and other solid tumors: Phase 1 results. *J Clin Oncol* 35(15_suppl):8530, 2017
106. Wainberg ZA, de Bono JS, Mina L, et al. Update on first-in-man trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *Mol Cancer Ther* 12(11 Suppl):C295, 2013
107. Soria JC, Johnson BE, Chevalier TL. Imatinib in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41(Suppl 1):S49–53, 2003
108. Chiappori AA, Otterson GA, Dowlati A, et al. A randomized phase II study of linsitinib (OSI-906) versus topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Oncologist* 21:1163–1164, 2016
109. Ellis PM, Shepherd FA, Laurie SA, et al. NCIC CTG IND.190 phase I trial of dalotuzumab (MK-0646) in combination with cisplatin and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9:410–413, 2014
110. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol* 29:2215–2222, 2011
111. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 21:645–654, 2020