

Durvalumab v léčbě limitovaného stadia SCLC

Juraj Kultán

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

Přes všeobecné pokroky systémové léčby solidních zhoubných nádorů v posledních desetiletích zůstávalo limitované stadium malobuněčného karcinomu plic jedním z nemnohých, u kterého nedošlo k implementaci novějších typů protinádorové terapie (imunoterapie nebo cílené léčby pomocí tyrozinkinázových inhibitorů) do terapeutického algoritmu. S tím, logicky, souvisel omezený progres v parametrech celkového přežití, resp. 5letého přežití pacientů. V současné době jsme svědky zavedení adjuvantní imunoterapie po absolvování chemoradioterapie v reálné klinické praxi pro limitované stadium malobuněčného karcinomu plic. Tato možnost byla dosažena na základě výsledků klinické studie ADRIATIC, v níž durvalumab (PD-L1 inhibitor) podávaný u pacientů po absolvování konkomitantní chemoradioterapie na bázi platiny, u kterých nedošlo po iniciální léčbě k progresi, prokázal statisticky signifikantní zlepšení v primárních cílových parametrech – doby do progresu a celkového přežití oproti kontrolnímu studijnímu rameni s placebem. Tato skutečnost byla reflektována regulačními úřady Evropské unie v únoru, resp. březnu 2025, které doporučily podání durvalumabu v této indikaci.

Klíčová slova: malobuněčný karcinom plic (SCLC), limitované stadium, imunoterapie, durvalumab.

Durvalumab in the treatment of limited-stage SCLC

Despite general advances in the systemic treatment of solid malignant tumours in recent decades, limited-stage small cell lung cancer has remained one of the few in which novel types of anticancer therapy (immunotherapy or targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors) had not been implemented into the therapeutic algorithm. This was logically associated with a limited progress in the parameters of overall survival, specifically the 5-year survival rates of patients. Currently, we are witnessing the introduction of adjuvant immunotherapy after chemoradiotherapy in real-world clinical practice for limited-stage small cell lung cancer. This option was achieved based on the results of the ADRIATIC clinical trial in which durvalumab (a PD-L1 inhibitor) administered in patients after concomitant platinum-based chemoradiotherapy, in whom there was no progression after the initial treatment, was shown to have a statistically significant improvement in the primary endpoints – time to progression and overall survival – compared with the control arm with placebo. This fact was reflected by the regulatory authorities of the European Union in February/March 2025, which recommended the use of durvalumab in this setting.

Key words: small cell lung cancer (SCLC), limited stage, immunotherapy, durvalumab.

Úvod

Malobuněčný karcinom plic (SCLC – small cell lung cancer) je histologickým podtypem karcinomu plic, jehož vznik je těsně spjat s kuřáckým návykem. Na buněčné úrovni je charakterizován velmi rychlou proliferací, což vede

k agresivnímu biologickému chování. U cca 2/3 pacientů jsou v době stanovení diagnózy přítomné radiologicky detekovatelné vzdálené metastázy, časnější stadia, s potenciálně kurabilním, multimodálním léčebním záměrem, jsou zachycena jen v cca 1/3 případů (1, 2).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(4):214-218

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.040>

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 29. 8. 2025

MUDr. Juraj Kultán

Juraj.Kultán@fnol.cz

V klinické praxi se v rámci stagingu stále uplatňuje dělení na limitované (LD-SCLC – limited disease) a extenzivní stadium (ED-SCLC – extensive disease) zavedené do praxe od konce 50. let 20. století VALSG – Veterans' Administration Lung Study Group. Za LD je považováno:

- onemocnění omezené na jeden hemithorax, bez ohledu na lokální extenzi, s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních uzlin,
- nepřítomnost extratorakálních metastáz s výjimkou postižení ipsilaterálních supraklavikulárních uzlin, pokud mohou být zahrnuty do stejného radiačního pole s primárním nádorem,
- radiační pole by mělo splňovat parametry bezpečného aplikování radikální dávky na oblast primárního tumoru a lymfatických uzlin.

Pleurální nebo perikardiální maligní výpotek nejsou považovány za součást rozsahu LD. Kontroverzní je postižení kontralaterálních hilových a supraklavikulárních uzlin – tyto případy mají být posuzovány individuálně (3, 4). Oproti VALSG klasifikaci přináší standardní TNM klasifikace lepší anatomickou specifikaci, zejména v rozlišení rozsahu primárního nádoru a v uzlinovém stagingu, čímž poskytuje přesnější léčebnou a prognostickou informaci. Její stanovení by proto mělo být společným standardem s VALSG klasifikací v rámci stagingu SCLC (1).

V současné době jsme svědky poklesu incidence SCLC, nejčastěji uváděné procentuální zastoupení se pohybovalo počátkem 2. tisíciletí v rozmezí 13–15 % všech případů karcinomu plic. Klesající incidence je způsobená obecnou redukcí kouření a dále i změnou ve složení cigaret (5, 6). Recentně publikovaná data z USA za období let 2000–2020 ukázala další pokles incidence na 11,9 %. Ve srovnání let 2000 a 2020 věkově vázaná incidence klesla z 9/100 000 na 4,6/100 000 obyvatel (6). V České republice dle údajů NOR/ÚZIS v období let 2014–2018 tvořil SCLC 14,2 % všech případů. V letech 2019–2021 došlo k poklesu na 11 %, je však třeba dodat, že v této analýze až u 32 % případů nebyl uveden histologický podtyp plicního karcinomu (7).

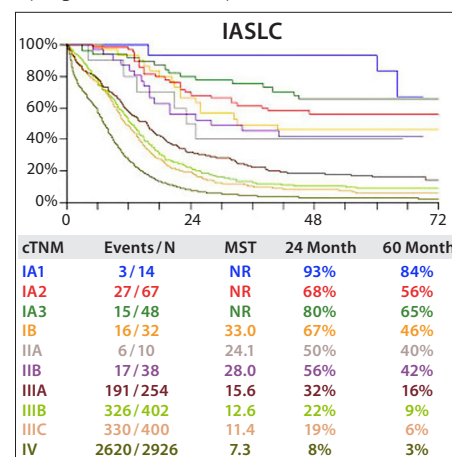
U ED-SCLC již několik let dochází k etablování imunoterapie jako součásti standardní

léčby společně s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu. Studie s anti-PD-L1 protilátkami (durvalumab, atezolizumab) prokázaly benefit oproti placebu v parametrech celkového přežití (OS – overall survival), doby do progresse (PFS – progression free survival). Medián OS kombinace durvalumabu + chemoterapie 12,9 (11,3–14,7), HR 0,71 (0,60–0,86), medián PFS: 5,1 (4,7–6,2), HR: 0,8 (0,66–0,96). Pro kombinaci atezolizumabu s chemoterapií: medián OS 12,3 měs. (10,8–15,9), 0,70 (0,54–0,91), medián PFS 5,2 (4,4–5,6), HR 0,77 (0,62–0,96), ORR 60 %, medián DoR 4,2 (4,1–4,5) (2, 8). Tyto molekuly jsou standardem léčby ES-SCLC i v České republice. Přesto, že iniciační odpověď na léčbu je vcelku dobrá a dochází ke zmenšení tumorózní masy o 60–70 %, medián celkového přežití se pohybuje v rozmezí 12–13 měsíců a cca 60 % pacientů relabuje do 3 měsíců po ukončení chemoterapie (2). V současné době je intenzivním předmětem zkoumání úloha a načasování radioterapie jako potenciátora léčebné odpovědi, a dále výzkum nových léků z oblasti imunoterapie nebo antibody-drug konjugátů, jakými jsou anti-DLL3 protilátky, PARP inhibitory, CAR-T buněčná terapie, lubrinectidin, tarlatamab a další (9). Obdobný lékový výzkum probíhá i v oblasti LD-SCLC.

Limitované stadium SCLC

V praxi často posuzujeme LD-SCLC za jednotnou skupinu, charakterizovanou výše uvedenými body, s 5letým přežitím 20–35 %, nicméně i zde existují rozdíly v terapeutických

Obr. 1. SCLC – klinicky stanovené TNM stadium a prognóza 2 a 5letého přežití



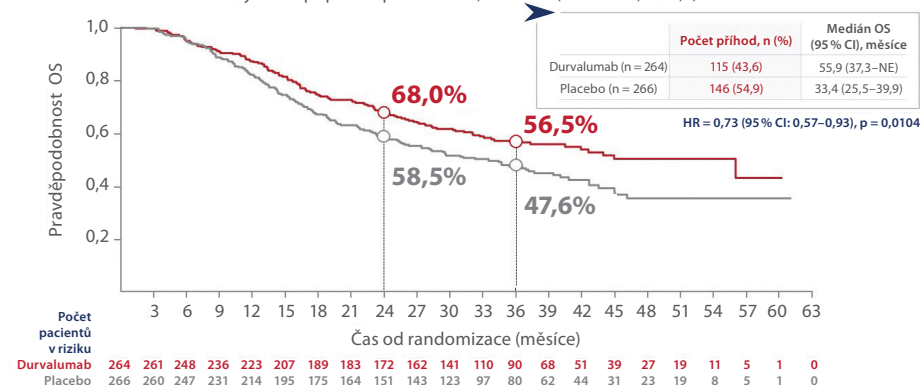
kých možnostech a prognóze pacientů, vyplývající z rozdílné pokročilosti onemocnění v době stanovení diagnózy, přesnější data zde nabízí standardní TNM staging (5, 10). Práce autorky Chansky a spol. data z IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) z let 2000–2012 ukázala na podobnou korelaci doby 5letého přežití v závislosti na stadiu onemocnění (přes omezený počet pacientů v některých podskupinách), jako vidíme u nemalobuněčných plicních karcinomů (10).

V případech, že nedošlo u pacientů se SCLC k postižení regionálních lymfatických uzlin, mohou pacienti v dobrém klinickém stavu, s adekvátními ventilačními funkcemi, ve stadiu cT1-2N0M0, iniciačně podstoupit operační výkon (doporučeno provést před operací EBUS nebo chirurgické ověření N statutu). Dle pooperačního stagingu pak následují

Obr. 2. Kaplan Meierovy křivky mediánu OS

Celkové přežití (duální primární cíl)

Medián trvání sledování u vybrané populace pacientů: 37,2 měsíce (rozmezí 0,1–60,9)



OS – celkové přežití, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval, NE – nelze spočítat

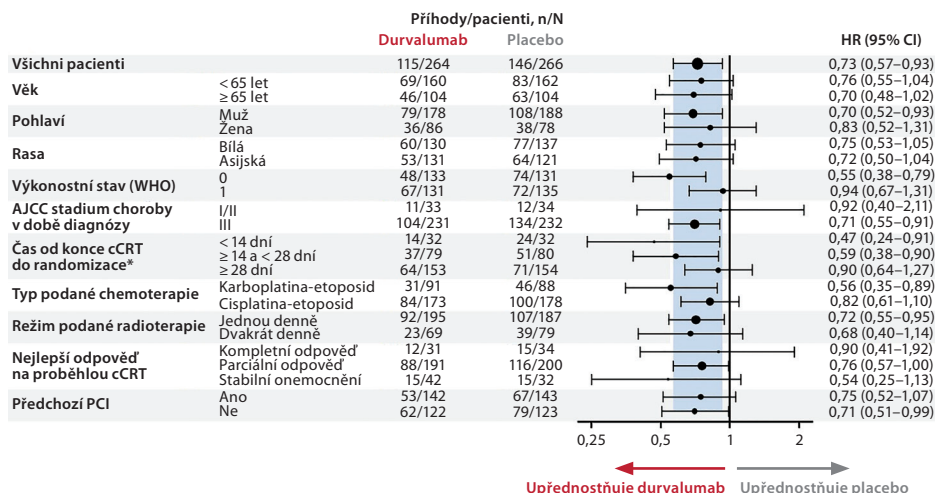
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

adjuvantní chemoterapie – při N0, nebo adjuvantní chemoradioterapie (sekvenční nebo konkomitantní) při N2 postižení, u postižení N1 rovněž lze zvážit kombinovanou adjuvantní léčbu. V případě R1/R2 resekce je rovněž indikována adjuvantní chemoradioterapie. Přestože se jedná o skupinu s velmi malým počtem pacientů a chybí dostatek randomizovaných dat, jde o všeobecně přijímaný postup (11, 12). Nutno upozornit na to, že současná TNM klasifikace a TNM klasifikace v době, kdy se etabloval chirurgický přístup u LD-SCLC, se liší a do této skupiny patřily i dnes nádory spadající do kategorie T3, kde rovněž lze zvážit operační postup v případě N0 postižení.

Většina pacientů LD-SCLC spadá do skupiny s uzlinovým postižením, kde byla jednoznačnou metodou léčby na dlouhou dobu etablována chemoradioterapie. Jednoznačně celosvětově preferovaným režimem chemoterapie je kombinace platiny a etoposidu. Standardem je použití cisplatiny, nicméně u rizikových pacientů je preferována karboplatina. Jiné režimy nepřinesly benefit v léčebné odpovědi a v profilu toxicity, jde např. o kombinaci cisplatiny s epirubicinem, irinotekanem, amrubicinem, paclitaxelem, docetaxelem, vinorelbinem, gemcitabinem, event. s etoposidem a temozolomidem, dále o karboplatinu s paclitaxelem, event. non-platinové režimy – např. CAV, ifosfamid + etoposid (13). Nepředstavují alternativu k výše uvedeným kombinacím platiny s etoposidem, jejich použití by bylo přípustné jen při kontraindikaci podání jedné ze složek standardní chemoterapie.

Radioterapie (TRT – thoracic radiotherapy) představuje nedílnou součást léčby LD-SCLC. V případě absence kontraindikací je za standardní považováno její konkomitantní načasování. Stran počtu cyklů byly nalezeny v některých studiích statisticky nesignifikanční rozdíly mezi 4 a 6 aplikacemi ve prospěch více cyklů, toxický profil byl srovnatelný (13, 14). Metaanalýzy Pignona a kol. a Wardeho a kol. prokázaly, že souběžná CRT zlepšila přežití a lokální kontrolu oproti samotné chemoterapii u LD-SCLC. Pignon a kol. zjistili, že přidání TRT k chemoterapii vedlo ke 14% snížení rizika úmrtí, zatímco Warde a kol. zjistili, že došlo k 5,4% absolutnímu zlepšení 2letého přežití

Obr. 3. Analýza OS u definovaných podskupin



*Konec chemoterapie či radioterapie podle toho, co bylo nejpozději

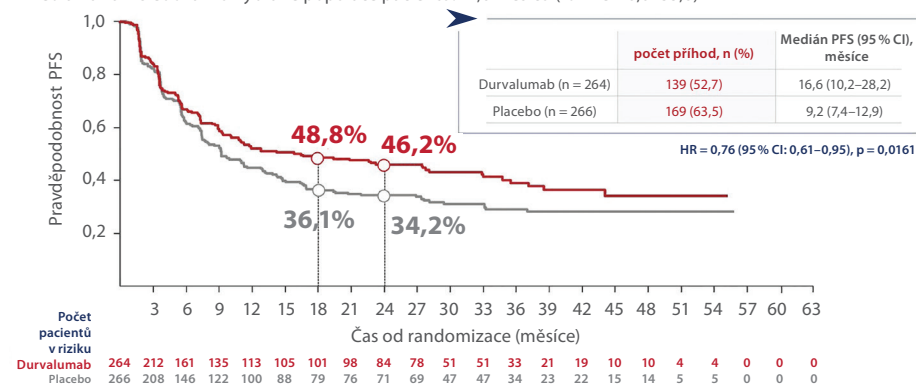
HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval

Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

Obr. 4. Kaplan Meierovy křivky mediánu PFS

Přežití bez progresse (duální primární cíl)

Medián trvání sledování u vybrané populace pacientů: 27,6 měsíců (rozmezí 0,0–55,8)



PFS – přežití bez progresse, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval

Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

a zdvojnásobení míry lokální kontroly z 25 % se samotnou chemoterapií na 50 % po přidání TRT (15, 16). Časová sekvence chemoterapie s TRT byla rovněž rozsáhle studována. Studie Japan Clinical Oncology Group 9104 hodnotila optimální načasování TRT s chemoterapií (platina + etoposid). Do studie bylo zařazeno 231 pacientů s LD-SCLC; všichni pacienti dostávali 4 cykly EP a TRT sestávající ze 45 Gy ve frakcích 1,5 Gy 2x denně po dobu 3 týdnů. Pacienti byli randomizováni k zahájení TRT buď druhý den 1. cyklu chemoterapie (souběžná léčba), nebo po všech 4 cyklech (sekvenční léčba). Pacienti léčení sekvenční terapií dosáhli mediánu OS 19,7 měsíce, v rámci souběžnou terapií mOS byl zlepšen na 27,2 měsíce. Dvouleté a pětileté OS v rámci sekvenční a konkomitantní terapie bylo

35,1 % oproti 54,4 %, respektive 18,3 % oproti 23,7 %. U pacientů léčených souběžnou CRT se vyvinulo více hematologických toxicit (17). Několik dalších studií a metaanalýz následně potvrdilo, že včasné zahájení chemoterapie pomocí TRT vede k prodloužení přežití. V současné době nebyl stanoven preferovaný TRT režim, užívány jsou: hyperfrakcionační režim (2x denně, 1,5 Gy / celková ložisková dávka 45 Gy), normofrakcionační režimy 1x denně do 60–66 Gy. Metaanalýza 5 randomizovaných kontrolovaných studií prokázala, že při hyperfrakcionačních režimech bylo dosaženo zlepšení OS, HR = 0,88, 95% CI 0,78–0,99, p = 0,03, častější bylo i dosažení kompletní léčebné odpovědi. V profilu nežádoucích účinků nebyl pozorován rozdíl, obecně nutno u těchto režimů očekávat výskyt toxicity

(18). Standardem u LD-SCLC je profylaktické ozáření neurokrania po restagingu s příznivým nálezem – kompletní nebo parciální odpovědi (10).

Neuspokojivé parametry dosažené při léčbě SCLC vedly i u LD-SCLC ke hledání „potenciátora“, který by snížil četnost recidiv/prodloužil OS. První molekulou zavedenou do standardní praxe je durvalumab.

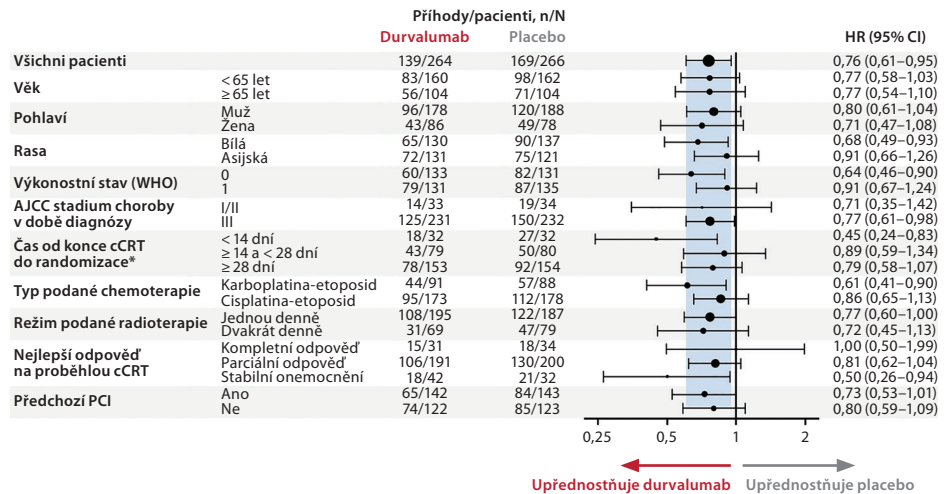
Studie ADRIATIC (fáze III, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická, mezinárodní) srovnávala účinnost konsolidační léčby durvalumabem (resp. durvalumabu + tremelimumabu – tato podskupina nebyla zavzata do finálních výsledků publikovaných v roce 2024) oproti placebu u pacientů s LD-SCLC, u kterých po chemoradioterapii na bázi platiny nedošlo k progresi onemocnění. Vstupní kritéria: stadium I–III, WHO PS 0 nebo 1, povolena PCI (profylaktické ozáření kranií) před randomizací. Primární cíle studie byly parametry OS a PFS. Kohorta s durvalumabem dosáhla v parametru mOS na hodnotu 55,9 měs. oproti 33,4 měs. pro placebo (Obr. 2).

Přínos durvalumabu byl pozorovaný ve všech definovaných podskupinách, většinou se statisticky významným benefitem. Z uvedených dat lze pozorovat trend většího benefitu při časnějším nasazení durvalumabu – pacienti randomizovaní do < 14 dnů, resp. v rozmezí 14 až 28 dnů po ukončení chemoradioterapie dosáhli lepších výsledků OS než při pozdější randomizaci. Přestože se jedná o post-hoc analýzu, v klinické praxi při plánování restagingových vyšetření a zahájení konsolidační léčby je dobré přihlédnout k této skutečnosti.

Podskupiny pacientů s a bez PCI dosáhly srovnatelného mOS oproti placebu. V následných analýzách prezentovaných na ESMO 2024, resp. na ELCC 2025 u pacientů s PCI se méně často vyskytla progres v oblasti CNS, 2,8 vs. 11,5 %, podskupina s durvalumabem + PCI dosáhla i lepších výsledků mOS (nedosaženo vs. 37,3 měs.) a mPFS (28,2 vs. 9,1 měs.). Prezentující autoři zdůraznili i to, že výchozí charakteristiky podskupin těchto pacientů nebyly vyvážené a PCI se obvykle provádí u lidí v lepším stavu výkonnosti.

Zajímavé jsou vcelku jednoznačně lepší výsledky celkového přežití pro karboplatinu (HR 0,56 vs. placebo) ve srovnání s cisplatinou (HR 0,82 vs. placebo), nicméně zde je nutno

Obr. 5. Analýza PFS u definovaných podskupin



*Konec chemoterapie či radioterapie podle toho, co bylo nejpozději

OS – celkové přežití, HR – poměr rizik, CI – konfidenční interval, NE – nelze spočítat

Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

Obr. 6. ADRIATIC: Shrnutí bezpečnosti

	Durvalumab (n = 262)	Placebo (n = 265)
Nežádoucí příhody (AE) celkem	247 (94 %)	234 (88 %)
AE stupně 3/4	64 (24 %)	64 (24 %)
Závažné nežádoucí příhody (SAE)	78 (30 %)	64 (24 %)
AE jakéhokoli stupně vedoucí k ukončení léčby	43 (16 %)	28 (11 %)
Imunitně zprostředkované AE (imAE) ^a	84 (32 %)	27 (10 %)
Jakákoli příhoda vedoucí k úmrtí	7 (3 %)	5 (2 %)
S léčbou spojené AE vedoucí k úmrtí ^b	2 (0,8 %)	0

^aDefinováno jako AE speciálního zájmu (výjma hypersenzitivní/anafylaktické reakce spojené s infuzí), která vznikla na základě imunitně podmíněného mechanismu a která vyžadovala podání systémových kortikoidů, jiných imunosupresiv, nebo endokrinní terapie.

^bstanoveno zkoušejícím, AE – nežádoucí příhoda, SAE – závažná nežádoucí příhoda, imAE – imunitně podmíněná nežádoucí příhoda
Upraveno a převzato: Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(17_suppl):LBA5. doi:10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba5.

zohlednit nižší počet pacientů v této podvětví. Podobně lze komentovat i parametry nejlepší dosažené odpovědi po chemoradioterapii a stadium nemoci.

Parametr PFS také jednoznačně prokázal superioritu durvalumabu oproti placebu, je patrný setrvalý trend separace křivek, mPFS pro durvalumab dosáhl 16,6 měs. vs. 9,2 měs. u placeba.

Spektrum nežádoucích účinků léčby bylo v obou hlavních podskupinách srovnatelné – přidání durvalumabu nepředstavuje zvýšené riziko, zejména co se týče n.ú. stupně ≥ 3, jež se vyskytly s prakticky identickou četností. U pneumonitid došlo jen k mírnému navýšení incidence, 10,7 % vs. 6,0 %. Celkově byl profil n.ú. zvládnutelný a nebyla zaznamenána žádná nová bezpečnostní rizika (19–21).

V České republice je durvalumab standardní léčebnou možností v kombinaci s chemoterapií (platinový derivát + etoposid) v léčbě ED-SCLC. V případě LD-SCLC je aktuálně potřebná pro úhradu léku žádost na

zdravotní pojišťovnu. Standardní dávkování je 1 500 mg až 4 týdny, po dobu 24 měs., resp. do neakceptovatelné toxicity nebo progresse onemocnění. Stav výkonnosti pacientů musí být ECOG 0–1, po chemoradioterapii nemohlo dojít k progresi onemocnění, dále musí pacienti splňovat obecná kritéria podání imunoterapie (nepřítomnost závažné autoimunitní choroby, adekvátní laboratorní parametry, absence závažné orgánové dysfunkce nebo závažného infekčního onemocnění). Podání durvalumabu není vázané na průkaz kvantitativní nebo kvalitativní pozitivní prediktivních markerů, např. PD-L1 exprese nebo TMB, které obecně u SCLC nemají klinický význam.

Závěr

Malobuněčný karcinom plic je onemocnění, kde musíme být vděční za každý terapeutický pokrok, byť nepřichází tak často, jak by lékaři věnující se jeho léčbě chtěli,

a nemůžeme očekávat zázrak v podobě vynalezení léku s excesivním účinkem na sílu a trvání léčebné odpovědi. Zlepšení para-

metrů OS a PFS, kterých bylo dosaženo ve studii ADRIATIC, představuje výrazný příznivý „skok“ v léčbě, proto lze souhlasit s názorem

autorů, kteří označují přidání durvalumabu po absolvování chemoradioterapie za revoluční léčbu LD-SCLC.

LITERATURA

1. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
2. Kim SY, Park HS, Chiang AC. Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA*. 2025;333(21):1906-1917. doi:10.1001/jama.2025.0560.
3. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinica practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355. PMID: 23649440.
4. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(1):99-104. doi: 10.6004/jnccn.2013.0012. PMID: 23307985.
5. Toh TS, Lok BH. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Progress and the Next Frontier. *Radiation*. 2021;1(4):317-333. <https://doi.org/10.3390/radiation1040026>.
6. Uprety D, Seaton R, Niroula A, et al. Trends in the Incidence and Survival Outcomes in Patients With Small Cell Lung Cancer in the United States: An Analysis of the SEER Database. *Cancer Med*. 2025;14(3):e70608. doi: 10.1002/cam4.70608. PMID: 39908169; PMCID: PMC11797299.
7. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Cancer incidence 2019–2021 in the Czech Republic. [cited 20. 8. 2025] Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
8. Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2021;26(5):433-438. doi: 10.1002/onco.13752.
9. Lim JU, Ryu WK, Park N, et al. Current and future perspectives in extensive-stage small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359251326705. doi: 10.1177/17588359251326705.
10. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1109-1121. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.011. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28461257.
11. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*. 1994;106(6 Suppl):320S-323S. doi: 10.1378/chest.106.6_supplement.320s. PMID: 7988254.
12. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2018;268(6):1105-1112. doi: 10.1097/SLA.0000000000002287. PMID: 28475559.
13. Noronha V, Sekhar A, Patil VM, et al. Systemic therapy for limited stage small cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*. 2020;12(10):6275-6290. doi: 10.21037/jtd-2019-sclc-11.
14. Veslemes M, Polyzos A, Latsi P, et al. Optimal duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized study of 4 versus 6 cycles of cisplatin-etoposide. *J Chemother*. 1998;10:136-140. doi: 10.1179/joc.1998.10.2.136.
15. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618-1624. doi: 10.1056/NEJM199212033272302. PMID: 1331787.
16. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):890-895. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890. PMID: 1316951.
17. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3054-3060. doi: 10.1200/JCO.2002.12.071. PMID: 12118018.
18. Wu Q, Xiong Y, Zhang S, et al. A Meta-Analysis of the Efficacy and Toxicity of Twice-Daily vs. Once-Daily Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Based on Randomized Controlled Trials. *Front Oncol*. 2020;9:1460. doi: 10.3389/fonc.2019.01460. PMID: 31970086; PMCID: PMC6960125.
19. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: durvalumab as consolidation treatment for patients with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). *ASCO* 2024, 31.5–4.6, Chicago, USA.
20. Senan S, et al. (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): Outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC trial. *ESMO Congress* 2024, September 13–17, Barcelona, Spain, LBA81.
21. Senan, et al. Patterns of disease progression with durvalumab (D) after concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC): Results from ADRIATIC. *ELCC* 2025, March 26–29, Paris, France.