

Aleksandra Piórek, Magdalena Zaborowska-Szmit

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Atezolizumab — inhibitor PD-L1 w niedrobnokomórkowym raku płuca

Atezolizumab — PD-L1 inhibitor in non-small-cell lung cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Piórek A, Zaborowska-Szmit M. Atezolizumab — PD-L1 inhibitor in non-small-cell lung cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 211–215. DOI: 10.5603/OCP.2017.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Aleksandra Piórek
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki
Piersiowej, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
e-mail: opiorek@tlen.pl

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium zaawansowanym nadal stanowi wyzwanie. Udowodnioną wartość mają chemioterapia i inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR lub ALK. Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej wydłuża znamiennie czas przeżycia chorych w pierwszej i drugiej linii leczenia. Jednym z nowych leków o działaniu immunologicznym jest atezolizumab. W artykule przedstawiono mechanizmy działania i dane na temat klinicznej wartości atezolizumabu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, zaawansowana choroba, immunoterapia, atezolizumab

ABSTRACT

Advanced non-small-cell lung cancer is still a challenging disease. Chemotherapy and EGFR or ALK tyrosine kinase inhibitors are well-established options. Immunotherapy with immune-checkpoint inhibitors significantly improves survival both in first- and second-line treatment. Atezolizumab is one of the novel immunotherapies. This paper presents current data on mechanisms of action and clinical data of atezolizumab in second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer.

Key words: non-small-cell lung cancer, advanced disease, immunotherapy, atezolizumab

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Immunoterapia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym ma najlepiej udowodnioną wartość w przypadku inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors*), którymi są inhibitory receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death receptor type 1*) — pembrolizumab i niwolumab oraz inhibitor ligandu wymienionego receptora (PD-L1) — atezolizumab.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała w październiku

2016 roku pozytywną decyzję dotyczącą stosowania atezolizumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Dnia 21 września 2017 roku atezolizumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii. Rekomendacja została wydana na podstawie spójnych wyników 2 badań klinicznych z randomizacją (OAK i POPLAR), które wykazały wyższość atezolizumabu względem docetakselu.

Atezolizumab został uznany za lek wydłużający całkowite przeżycie przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że w obu badaniach wykazano klinicznie istotną i znamienne statystyczną różnicę w ocenie przeżycia całkowitego u wszystkich chorych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intent to treat population*), niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Leczenie atezolizumabem było dobrze tolerowane, a odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym był niski. Najczęstszym objawem niepożądanym u chorych otrzymujących atezolizumab było zmęczenie (> 20% chorych), obniżenie apetytu, duszność, kaszel, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe i zaparcia. Istotnymi klinicznie immunozależnymi powikłaniami (irAE, *immune-related adverse event*) były: zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie okrężnicy, zaburzenia funkcji tarczycy. Dotąd nie wykazano jakiegokolwiek zależności między występowaniem powikłań immunologicznych i rokowaniem odległym [1]. Odsetek działań niepożądanych wymuszających zakończenie leczenia wyniósł 8% dla atezolizumabu i 19% dla docetakselu w badaniu OAK.

Mechanizm działania atezolizumabu

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1, zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem tego szlaku sygnałowego.

Ekspresja PD-L1 może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza.

Konstrytuwnie występuje na komórkach prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) w tkankach limfoidalnych, na osiadłych w tkankach obwodowych komórkach dendrytycznych, makrofagach i innych komórkach odpowiedzi nieswoistej.

Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju immunologicznego” jest niewielka, natomiast ulega ona gwałtownej stymulacji w trakcie stanu zapalnego pod wpływem cytokin prozapalnych, głównie interferonu gamma (IFN- γ). Bardzo wysoka ekspresja występuje na komórkach nowotworowych (w tym w NDRP) [2]. Szacuje się, że 20–50% ludzkich nowotworów wykazuje ekspresję PD-L1.

Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Ekspresja PD-1 występuje na powierzchni aktywowanych komórek T, komórek B i komórek NK (*natural killer*) [3]. Interakcje PD-1/PD-L1 hamują odpowiedź limfocytów T, indukują apoptozę limfocytów T specyficznych dla nowotworu i sprzyjają powstawaniu limfocytów regulacyjnych (Tregs, *T-regulating lymphocytes*) [4]. Limfocyty Tregs dawniej określano jako supresorowe, ponieważ są one odpowiedzialne za tłumienie zbyt nasilonej lub autoreaktywnej odpowiedzi immunologicznej.

Paradoksalnie komórki nowotworowe wykorzystują naturalny mechanizm PD-1/PD-L1, aby wymknąć się spod odpowiedzi immunologicznej organizmu. Atezolizumab blokuje opisane wyżej procesy nieadekwatnej i niekorzystnej „tolerancji immunologicznej”.

Podczas gdy inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) skierowane są na receptor PD-1 na aktywowanych komórkach układu immunologicznego, to inhibitory PD-L1 wykazują podwójne działanie: blokują interakcje pomiędzy PD-L1 i PD-1 oraz interakcje między PD-L1 i B7.1 (receptor hamujący na limfocytach T).

Czynniki predykcyjne dla atezolizumabu

Wyniki badania II fazy (POPLAR) wykazały, że — pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) — atezolizumab jest istotnie lepszy od docetakselu, a zwiększenie korzyści w zakresie OS wiązało się ze wzrostem ekspresji PD-L1 [5]. Całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio w całej populacji (ITT) 12,6 miesiąca [95% CI (*confidence interval*) 9,7–16,4] dla atezolizumabu względem 9,7 miesiąca (95% CI 8,6–12,0) dla docetakselu, co odpowiadało zmniejszeniu ryzyka zgonu o około 27% [HR (*hazard ratio*) = 0,73 (95% CI 0,53–0,99); p = 0,04]. Odnotowano również zależność między skutecznością leczenia i stopniem ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych (TC, *tumour cells*) oraz immunologicznych (IC, *immunologic cells*) naciekających, który oceniano w skali 4-stopniowej (0–3). Stwierdzono następujące wartości HR:

- dla TC3 lub IC3 — 0,49 (0,22–1,07; p = 0,068);
- dla TC2/3 lub IC2/3 — 0,54 (0,33–0,89; p = 0,014);
- dla TC1/2/3 lub IC1/2/3 — 0,59 (0,40–0,85; p = 0,005);
- dla TC0 i IC0 — 1,04 (0,62–1,75; p = 0,871).

Zważywszy na ograniczony odsetek obiektywnych odpowiedzi na immunoterapię podjęto słuszną dyskusję na temat biomarkerów predykcyjnych w celu zdefiniowania grupy chorych, którzy powinni otrzymywać inhibitory punktów kontrolnych.

Najczęściej badanym biomarkerem predykcyjnym jest ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych. Obiektywne odpowiedzi na leczenie występują — przede wszystkim — u chorych z wysoką ekspresją, ale są obserwowane również u chorych z niską ekspresją PD-L1. Pomimo opracowania i zatwierdzenia komercyjnych testów immunohistochemicznych (IHC) dla PD-L1 ich zastosowanie jako markera predykcyjnego jest limitowane przez wiele nierozwiązanych kwestii, którymi są między innymi różne kryteria „odcicia” (*cutoffs*), odmienności pod względem przygotowania tkanek, różnice w biopsji pierwotnego i przerzutowego guza, zmiany ekspresji PD-L1 indukowane przez onkogeny, heterogenność wewnątrz guza nowotworowego, różnice w barwieniu komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami immunologicznymi oraz subiektywny charakter oceny [6, 7]. Ponadto ekspresja PD-L1 może być zmieniona przez wcześniejsze lub bieżące leczenie (radioterapia i chemioterapia), co może nastąpić po wykonaniu biopsji [8, 9]. Jedynie test SPI42 został zaakceptowany i powinien być używany w celu oceny ekspresji PD-L1 u chorych kwalifikowanych do leczenia atezolizumabem. Istnieją wstępne dowody wskazujące, że wyniki barwienia przy użyciu SPI42 różnią się od uzyskanych przy zastosowaniu innych testów [10].

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem ze zwiększoną niestabilnością genomu i powstające mutacje mogą tworzyć kolejne — specyficzne — antygeny. Wysłano hipotezę, że skuteczność leków anti-PD-1 jest w znacznym stopniu związana z rozpoznawaniem nowych antygenów powstających w wyniku różnych mutacji somatycznych powodowanych przez czynniki rakotwórcze. Wykazano, że większa liczba mutacji w nowotworze koreluje z lepszą odpowiedzią na leczenie immunoterapią (np. pembrolizumabem) [11]. W badaniu KEYNOTE-001 odpowiedź na leczenie pembrolizumabem była na poziomie 22,5% u aktywnych lub byłych palaczy w porównaniu z 10,3% u chorych bez nałogu palenia i tym samym z mniejszą liczbą mutacji zaistniałych w konsekwencji palenia [12].

Kolejnym problemem jest fakt, że kryteria oceny skuteczności leczenia guzów litych (RECIST, *response evaluation criteria in solid tumors*) służące w zasadzie do oceny skuteczności chemioterapii nie są w pełni przydatne w pełnej ocenie skuteczności immunoterapii. W związku z tym zaproponowano kryteria irRC (*immune-related response criteria*) w celu opisu nietypowych wzorców odpowiedzi.

Charakterystyka badania OAK

Badanie OAK było otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii atezolizumabem z docetaksemem w drugiej i trzeciej linii leczenia chorych

na zaawansowanego NDRP [13]. Do badania włączono 1225 chorych, których stratyfikowano w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych (IC), liczby wcześniejszych linii chemioterapii oraz typu histologicznego nowotworu.

Oceny ekspresji PD-L1 dokonywano w laboratorium centralnym przy użyciu testu IHC VENTANA PD-L1 (SP142). Ekspresję PD-L1 oceniano na komórkach nowotworowych (TC) i na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC). Stopień ekspresji był definiowany w sposób przedstawiony w tabeli 1. Chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab w stałej dawce 1200 mg dożylnie co 3 tygodnie lub grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w ocenie badacza. Dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia atezolizumabem po progresji choroby, które otrzymało 40% chorych. Z badania wykluczono chorych z wywiadem choroby autoimmunologicznej oraz z objawowymi przerzutami w mózgu otrzymujących kortykosteroidy. Chorzy z obecną mutacją aktywującą *EGFR* lub rearanżacją genu *ALK* mogli być włączeni do badania pod warunkiem wcześniejszego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej.

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 2. Średni wiek chorych w badaniu OAK wynosił 64 lata (zakres 33–85), przeważali mężczyźni (61%) i osoby rasy białej (70%) oraz chorzy w stopniu sprawności 1. według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (63%). Mutacje aktywujące *EGFR* stwierdzono u 10% chorych, a rearanżacja *ALK* była obecna u mniej niż 1%. Większość chorych stanowili byli lub obecni palacze (82%). Siedemdziesiąt cztery procent stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego. Siedemdziesiąt pięć procent otrzymało tylko jedną wcześniejszą linię leczenia.

Tabela 1. Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) i na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) w badaniu OAK

	Stopień ekspresji PD-L1
TC (komórki nowotworowe)	
TC1/2/3	≥ 1%
TC2/3	≥ 5%
TC3	≥ 50%
TC0	< 1%
IC (komórki immunologiczne naciekające guz)	
IC1/2/3	≥ 1%
IC2/3	≥ 5%
IC3	≥ 10%
IC0	< 1%

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, ITT (n = 850)

Dane	Atezolizumab n = 425	Docetaksel n = 425
Mediana wieku (lata)	63	64
≥ 65 lat	45%	49%
Mężczyźni	61%	61%
Typ histologiczny		
Niepłaskonabłonkowy	74%	74%
Płaskonabłonkowy	26%	26%
ECOG 0/1	37% / 64%	38% / 62%
Liczba wcześniejszych terapii, 1/2	75% / 25%	75% / 25%
Palenie tytoniu w wywiadzie		
Nigdy	20%	17%
Obecnie/W przeszłości	14% / 66%	16% / 67%
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, tak/nie	9% / 91%	11% / 89%
Znany status EGFR		
Mutacja	10%	10%

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

Tabela 3. Podsumowanie wyników leczenia — pierwotna analiza w badaniu OAK, w populacji ITT i w populacji z dodatnią ekspresją PD-L1

	ITT			TC1/2/3 lub IC1/2/3		
	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)	Wartość p	Atezolizumab (n = 241)	Docetaksel (n = 222)	Wartość p
OS (miesiące)	13,8	9,6	0,003	15,7	10,3	0,0102
(95% CI)	(11,8–15,7)	(8,6–11,2)		(12,6–18,0)	(8,8–12,0)	
PFS (miesiące)	2,8	4,0	0,49	2,8	4,1	0,38
(95% CI)	(0,62–0,87)	(3,3–4,2)		(2,6–4,0)	(2,9–4,3)	
ORR (%)	14	13		18	16	

ITT — intention-to-treat; CI (confidence interval) — przedział ufności; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji; OS (overall survival) — czas całkowitego przeżycia; ORR (objective response rate) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

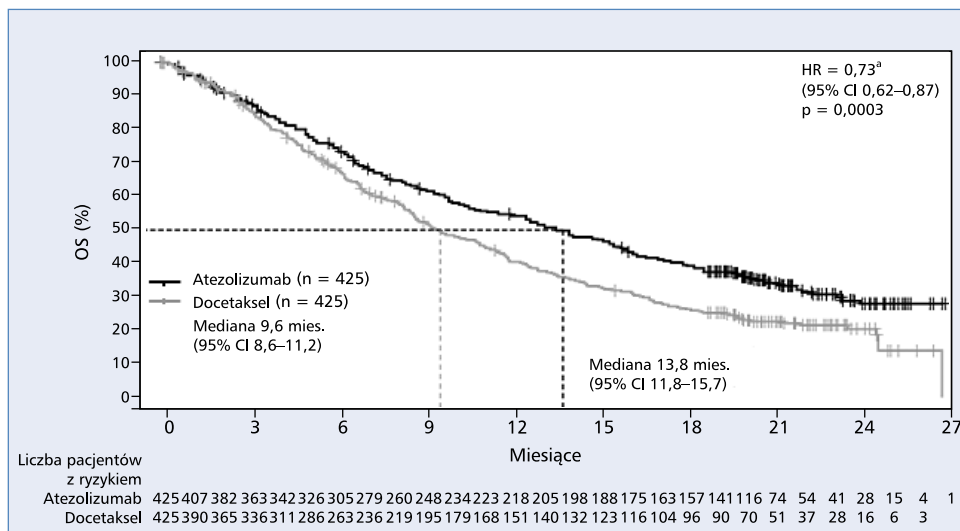
Pierwszorządowym punktem końcowym była ocena OS w populacji ITT oraz w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (TC1/2/3 lub IC1/2/3). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), czasu trwania odpowiedzi (DoR, *duration of response*) i bezpieczeństwa stosowania. Oba pierwszorządowe punkty końcowe zostały spełnione po medianie czasu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy, a pierwotna analiza dotyczyła pierwszych 850 poddanych randomizacji chorych.

Wykazano statystycznie istotną poprawę OS u chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu z docetakselem zarówno w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) — niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (różnica w medianie — 4,2

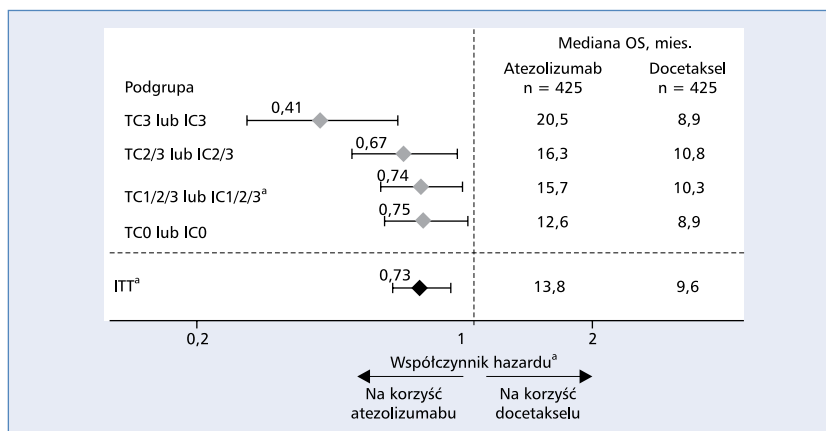
miesiąca [HR = 0,73 (95% CI 0,62–0,87)], jak i w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (5,4 miesiąca) [HR = 0,74 (95% CI 0,58–0,93)]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 3 oraz na rycinach 1 i 2.

Największą korzyść z leczenia uzyskiwali chorzy z najwyższą ekspresją PD-L1 (TC3/IC3), jednak korzyść kliniczna występowała również w populacji chorych bez ekspresji PD-L1 (populacja TC0 i IC0). Leczenie atezolizumabem w porównaniu z docetakselem w podgrupie TC0/IC0 skutkowało redukcją ryzyka zgonu o 25% [HR = 0,75 (95% CI 0,59–0,96)]. Dla porównania w badaniu POPLAR zmniejszenie ryzyka wyniosło 22% [HR = 0,88 (95% CI 0,55–1,43)].

Korzyść z leczenia atezolizumabem była zauważalna we wszystkich ocenionych podgrupach chorych (w tym zarówno u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, jak i niepłaskonabłonkowego oraz u chorych



Rycina 1. Przeżycie całkowite w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem



Rycina 2. Przeżycie całkowite w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego). Wyjątkiem byli chorzy z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*.

Po zakończeniu udziału w badaniu u 17% chorych z ramienia otrzymującego docetaxel zastosowano immunoterapię (głównie niwolumab). Proporcja chorych, którzy otrzymali następną linię chemioterapii (głównie docetaxel), była wyższa w ramieniu z atezolizumabem (41%) niż z docetakselem (31%). Pomimo osiągniętej różnicy w zakresie mediana OS nie stwierdzono korzyści w zakresie PFS, przy numerycznie lepszych wynikach w zakresie PFS w grupie otrzymującej docetaxel [2,8 miesiąca w ramieniu z atezolizumabem i 4 miesiące w ramieniu z docetakselem, HR = 0,95 (95% CI 0,82–1,1), p = 0,49]. Odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź był podobny w obu ramionach, jednak średni czas trwania odpowiedzi był znacząco dłuższy u chorych otrzymujących atezolizumab [16,3 miesiąca w ramieniu

z atezolizumabem i 6,2 miesiąca w ramieniu z docetakselem, HR = 0,34 (95% CI 0,21–0,55), p < 0,0001].

Leczenie atezolizumabem charakteryzowało się również korzystnym profilem bezpieczeństwa. Toksyczność była podobna do obserwowanej w badaniu POPLAR. Odsetek zdarzeń niepożądanych zależnych od leczenia 3. i 4. stopnia wyniósł 15% dla atezolizumabu i 43% dla docetakselu. Wśród irAE raportowano zapalenie płuc [6 chorych (1%), 4 chorych w stopniu 3. (< 1%)], zapalenie wątroby [2 chorych w stopniu 4. (< 1%)], zapalenie okrężnicy [2 chorych w stopniu 2. (< 1%)]. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem atezolizumabem.

Wyzwania w leczeniu raka płuca

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce

i na świecie. U około 60% chorych w momencie rozpoznania choroba jest w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu. Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny z zastosowaniem leku trzeciej generacji jest standardem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP z medianą OS na poziomie 10–12 miesięcy i odsetkiem przeżyć jednorocznych wynoszącym około 30–40% [14]. U chorych z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR* lub z rearanzacją genów *ALK* i *ROS1* można rozważyć stosowanie doustnych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Leczenie to prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u około 60–70% chorych i mediany PFS w granicach 9–14 miesięcy.

U ogromnej większości chorych z odpowiedzią na leczenie pierwszej linii dochodzi do progresji choroby. Dotychczas standardem postępowania było stosowanie u chorych w dobrym stanie sprawności docetakselu lub pemetreksedu w monoterapii. Obecnie — wraz z uzyskaniem wyników badań III fazy — immunoterapia powinna być wartościowym sposobem postępowania w ramach drugiej linii leczenia.

Podsumowanie

Atezolizumab jest pierwszym zarejestrowanym w Polsce przeciwciałem monoklonalnym anty-PD-L1, przeznaczonym do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, po wcześniejszej chemioterapii.

Wyniki badań OAK i POPLAR potwierdziły rolę PD-L1 jako potencjalnego celu terapeutycznego oraz kolejny raz udokumentowały znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP.

W obu badaniach wykazano znamienne statystycznie i istotną klinicznie przewagę atezolizumabu nad docetakselem w ocenie przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego NDRP. Obserwowany efekt terapeutyczny był niezależny od poziomu ekspresji PD-L1.

Leczenie atezolizumabem charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a odsetek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym był niski.

Piśmiennictwo

1. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 76–83, doi: [10.14694/EdBook_AM.2015.35.76](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.76), indexed in Pubmed: [25993145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993145/).
2. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(15): 5094–5100, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-04-0428](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0428), indexed in Pubmed: [15297412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297412/).
3. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996; 8(5): 765–772, doi: [10.1093/intimm/8.5.765](https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765), indexed in Pubmed: [8671665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671665/).
4. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 2013; 73(8): 2381–2388, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-12-3932](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3932), indexed in Pubmed: [23580578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580578/).
5. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10030): 1837–1846, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0), indexed in Pubmed: [26970723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970723/).
6. McLaughlin J, Han G, Schalper K, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2016; 2(1): 46, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.3638](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3638), indexed in Pubmed: [26562159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562159/).
7. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14(4): 847–856, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-14-0983](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983), indexed in Pubmed: [25695955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695955/).
8. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015; 520(7547): 373–377, doi: [10.1038/nature14292](https://doi.org/10.1038/nature14292), indexed in Pubmed: [25754329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754329/).
9. Sheng J, Fang W, Yu J, et al. Expression of programmed death ligand-1 on tumor cells varies pre and post chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 20090, doi: [10.1038/srep20090](https://doi.org/10.1038/srep20090), indexed in Pubmed: [26822379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822379/).
10. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 208–222, doi: [10.1016/j.jtho.2016.11.2228](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2228), indexed in Pubmed: [27913228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913228/).
11. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015; 348(6230): 124–128, doi: [10.1126/science.aaa1348](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348), indexed in Pubmed: [25765070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765070/).
12. Garon E, Rizvi N, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/nejmoa1501824](https://doi.org/10.1056/nejmoa1501824).
13. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
14. Krzakowski M. Nowotwory płuca, opłucnej, śródpiersia. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. ed. *Onkologia kliniczna, tom II. Via Medica, Gdańsk* 2015: 556–558.