**Rafał Zyśk[1], Maciej Krzakowski[2]**

[1]Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie
[2]Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Możliwości personalizacji leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w świetle nowych doniesień naukowych

Personalised treatment of non-small-cell lung cancer patients — review of current evidence

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**
Zyśk R, Krzakowski M. Personalised treatment of non-small-cell lung cancer patients — review of current evidence. Oncol Clin Pract 2018; 14: 23–34. DOI: 10.5603/OCP.2018.0007.
Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**
Lek. Rafał Zyśk
Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia
Uczelnia Łazarskiego
ul. Świeradowska 43, 02–662 Warszawa
e-mail: r.zysk@lazarski.edu.pl

## STRESZCZENIE

Rosnąca liczba doniesień naukowych oceniających wartość inhibitorów kinazy tyrozynowej nowej generacji oraz inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wymaga częstych aktualizacji wytycznych oraz nieustannej pracy towarzystw naukowych nad optymalnym algorytmem postępowania. Towarzyszy temu ciągłe poszukiwanie przez badaczy molekularnych czynników predykcyjnych, które umożliwiłyby większą personalizację leczenia i maksymalizację korzyści terapeutycznych uzyskiwanych przez chorych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami chorzy na zaawansowanego NDRP z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR* lub rearanżacją genu *ALK* powinni rozpoczynać leczenie od inhibitorów kinazy tyrozynowej. Zastosowanie tych leków w pierwszej i drugiej linii leczenia pozwala na istotną poprawę rokowania u dobranych chorych. Znamienną poprawę wskaźników przeżycia udaje się osiągnąć także w grupie chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, których rokowanie było dotychczas bardzo złe. Wzrasta także rola immunoterapii, jednak negatywne wyniki niektórych badań (np. MYSTIC lub CheckMate 026) wskazują na trudności w precyzyjnym określeniu grupy chorych odnoszących największe korzyści z tej metody leczenia. W świetle niektórych doniesień naukowych(np. badania CheckMate 017, KEYNOTE 021 lub PACIFIC) ekspresja PD-L1 nie stanowi optymalnego biomarkera dla immunoterapii. Wstępne wyniki badań i analiz retrospektywnych sugerują, że wartość predykcyjną mają także inne zaburzenia genetyczne lub molekularne (np. duża liczba mutacji w genomie guza, niestabilność mikrosatelitarna lub zaburzenia mechanizmów naprawczych). Precyzyjne zdefiniowanie nowych biomarkerów oraz zapewnienie właściwej dostępności do diagnostyki genetycznej wydaje się niezbędne przed szerokim upowszechnieniem immunoterapii w praktyce klinicznej. Opublikowane w ostatnim czasie pozytywne wyniki badań oceniających nowe leki ukierunkowane molekularnie, dla których udało się określić biomarkery o wysokiej wartości predykcyjnej, wpłyną prawdopodobnie na aktualizację wytycznych towarzystw naukowych i zmiany w zalecanym algorytmie postępowania. Celem opracowania była ocena możliwości personalizacji leczenia chorych na zaawansowanego NDRP inhibitorami kinazy tyrozynowej nowej generacji oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w świetle nowych doniesień naukowych.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP, personalizacja leczenia, inhibitory EGFR, inhibitory ALK, immunoterapia, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych

**ABSTRACT**

The increasing number of scientific reports on the new-generation tyrosine kinase inhibitors and immunological checkpoint inhibitors in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) results in the necessity of frequent guidelines updating and constant preparing of treatment algorithms by scientific societies. This is accompanied by the continuous search for molecular predictive factors that could allow more personalised treatment and increased therapeutic benefits achieved by patients. Based on current recommendations, patients with mutated *EGFR* or rearranged *ALK* genes in advanced NSCLC should begin their treatment with tyrosine kinase inhibitors. The use of these agents within first- and second-line treatment may produce significant improvement of prognosis in selected patients. The improvement of survival may be achieved in patients with central nervous system metastases, who have poor prognosis. The role of immunotherapy increases as well, but negative results of some trials (e.g. MYSTIC or CheckMate 026) indicate difficulties in precise defining of groups of patients with the highest chances of benefit from immunotherapy. In view of the results from some trials (e.g. CheckMate 017, KEYNOTE 021, or PACIFIC), PD-L1 expression is not an optimal biomarker for immunotherapy. Initial results of some studies and retrospective analyses suggest the predictive value of other genetic or molecular abnormalities (e.g. high mutation load in tumour genome, microsatellite instability, or repair mechanism abnormalities). Precise definition of new biomarkers and ensuring the availability of genetic testing appears to be mandatory before widespread use of immunotherapy in clinical practice. Recently published positive results of studies testing new targeted agents, which have high value predictive factors, will probably influence the updates of scientific societies' guidelines and management algorithms. The aim of this review was to assess possibilities of personalised treatment in patients with advanced NSCLC with the use of new generation tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors, in view of new scientific reports.

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450–1646

**Key words:** non-small-cell lung cancer, NSCLC, personalised treatment, EGFR inhibitors, ALK inhibitors, immunotherapy, immune checkpoints inhibitors

## Wstęp

Rak płuca jest pierwszą w kolejności przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie. W 2015 roku odnotowano około 1,7 mln zgonów na całym świecie [1]. Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn, natomiast u kobiet zajmuje drugie miejsce po raku piersi. Wskaźniki 5-letnich przeżyć ogółem (wszystkie typy histologiczne i stopnie zaawansowana) nie przekraczają 20% (w Polsce ok. 13,5%). Przyczyną dużej umieralności chorych na raka płuca jest zbyt późne wykrywanie nowotworu ze względu na bezobjawowy przebieg na wczesnym etapie choroby. Około 80% raków płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który pod względem histologicznym obejmuje raki płaskonabłonkowe (30%), gruczołowe (45%) oraz wielkokomórkowe (5%); pozostałe 20% stanowi rak drobnokomórkowy (DRP) [2].

Leczenie większości chorych na NDRP w zaawansowanym stadium polega na stosowaniu chemioterapii, natomiast u osób z zaburzeniami genu kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR, epidermal growth factor receptor*), genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK, anaplastic lymphoma kinase*) i genu kinazy tyrozynowej *ROS1* możliwe jest wykorzystanie odpowiednich inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wyniki chemioterapii są niezadowalające z powodu szybko występującej oporności na klasyczne leki cytotoksyczne. Leki ukierunkowane molekularnie są skuteczniejsze, ale mogą być stosowane jedynie u chorych z wymienionymi wyżej zaburzeniami genów (w populacji polskiej — ok. 12% wszystkich rozpoznań NDRP) [3]. Warunkiem uzyskania optymalnych korzyści terapeutycznych w tej grupie chorych jest wiarygodna ocena stanu genów, które stanowią cel dla ukierunkowanych leków.

W przypadku wielu nowotworów (w tym NDRP) obiecujące są możliwości związane z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, które łączą się z receptorem PD-1 (*programmed death receptor 1*) lub ligandem dla wymienionego receptora (PD-L1), oraz przeciwciał anty-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). W odróżnieniu od tradycyjnej chemioterapii mechanizmy immunoterapii nowotworów opierają się głównie na:

— wzmocnieniu układu immunologicznego w rozpoznawaniu komórek nowotworowych;
— pobudzeniu odpowiedzi immunologicznej;
— osłabieniu mechanizmów hamowania układu immunologicznego.

Historycznie NDRP uznawano za nowotwór nieimmunogenny, co wynikało częściowo z nieudanych prób modulowania układu immunologicznego za pomocą interleukiny 2, interferonów lub szczepionki BCG (łac. *Bacillus Calmette-Guerin*). Jednak w wyniku lepszego zrozumienia mechanizmów układu immunologicznego i wykorzystania bardziej zaawansowanych technologii opracowano leki o działaniu na układ immunologiczny (ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab), które zmniejszają tolerancję organizmu wobec nowotworu i zwiększają odpowiedź przeciwnowotworową.

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie najważniejszych wyników badań naukowych i doniesień konferencyjnych dotyczących immunoterapii chorych na NDRP oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych z mutacjami aktywującymi, a w szczególności wpływu tych terapii na czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W świetle dynamicznego postępu wiedzy, negatywnych wyników niektórych badań oraz rosnących kosztów leczenia sekwencyjnego zachodzi potrzeba precyzyjnego doboru chorych i opracowania optymalnego algorytmu postępowania terapeutycznego u chorych z zaawansowanym NDRP.

## Leczenie chorych z mutacją w genie *EGFR*

Szczególną grupę chorych z rozpoznaniem NDRP stanowią osoby, u których stwierdza się mutacje aktywujące w obrębie genu *EGFR*. Częstość mutacji w genie *EGFR* jest zmienna i w przypadku osób rasy kaukaskiej wynosi około 12%, natomiast w populacji azjatyckiej występuje u około połowy chorych. Mutacja ta wykrywana jest najczęściej u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego [4]. Zgodnie z większością wytycznych diagnostyka genetyczna chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP powinna rozpocząć się od oznaczenia stanu genu *EGFR*, a w przypadku nieobecności mutacji — również genu *ALK*. Stopień zróżnicowania histologicznego nie ma wpływu na wskazania do diagnostyki molekularnej [5]. W leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością delecji w eksonie 19. lub substytucji w eksonie 21. standardem postępowania jest obecnie zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej lub drugiej generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu wymienionych leków jest w tej grupie o około 50% wyższe niż w przypadku standardowej chemioterapii. Główną przyczyną wystąpienia oporności na leczenie inhibitorami EGFR stosowanymi w pierwszej linii jest pojawienie się mutacji wtórnej T790M. Pierwszym lekiem zarejestrowanym przez właściwe agencje w Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Europie (FDA, *Food and Drug Administration* i EMA, *European Medicine Agency*), który wykazał wysoką skuteczność w przypadku wystąpienia tej mutacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami EGFR pierwszej linii, jest ozymertynib. Ozymertynib jest zalecany przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) i Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) we wskazanej grupie chorych po potwierdzeniu wystąpienia mutacji T790M [6].

Obiecujące obserwacje dotyczące skuteczności ozymertynibu w leczeniu pierwszej linii zaprezentowano podczas kongresu ESMO 2017. W badaniu III fazy (FLAURA) wykazano przewagę ozymertynibu względem standardu postępowania (erlotynib lub gefitynib) w zakresie mediany czasu PFS — mediany wyniosły 18,9 wobec 10,2 miesiąca, co odpowiada ilorazowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) równemu 0,46 przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*) 0,37–0,57 oraz $p < 0,0001$. Mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiły — odpowiednio — 17,2 i 8,5 miesiąca. Zastosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją w genie *EGFR* powodowało redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 54% w porównaniu ze standardowo stosowanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej pierwszej generacji. Należy podkreślić, że przewagę ozymertynibu w zakresie mediany PFS wykazano również w podgrupie chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (15,2 *vs.* 9,6 miesiąca, HR = 0,47; 95% CI 0,30–0,74; $p = 0,0009$). Mediany czasu OS w badaniu FLAURA nie zostały jeszcze osiągnięte [7]. W październiku 2017 roku FDA wydało zgodę na przyspieszoną rejestrację leku w leczeniu pierwszej linii (uzasadnienie — tzw. terapia przełomowa) [8].

## Leczenie chorych z rearanżacją genu *ALK*

Rearanżacja w genie *ALK* występuje u 3–5% wszystkich chorych na NDRP i najczęściej dotyczy osób młodszych oraz wcześniej niepalących. U chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, u których nie stwierdzono mutacji w genie *EGFR*, wytyczne ESMO i ASCO zalecają oznaczenie stanu genów *ALK* i *ROS1* (w szczególności u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub zawierającego komponent utkania gruczołowego). W leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji *ALK* lub *ROS1* standardem postępowania jest obecnie inhibitor kinazy tyrozynowej ALK — kryzotynib — zastosowany w pierwszej lub drugiej linii leczenia.

Wartość kryzotynibu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK* oceniano w badaniu III fazy PROFILE 1014. Wykazało w nim przewagę kryzotynibu wobec standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny pod względem mediany PFS (10,9 *vs.* 7,0 miesięcy, HR = 0,45; 95% CI 0,35–0,60; $p < 0,001$). Należy zaznaczyć, że 84% chorych z ramienia kontrolnego otrzymało po progresji choroby kryzotynib (mechanizm *crossover*), co miało istotny wpływ na wyniki analizy przeżycia. Opublikowane w 2017 roku finalne wyniki badania wykazały liczbową przewagę kryzotynibu pod względem OS w grupie chorych leczonych kryzotynibem wobec otrzymujących chemioterapię (HR = 0,76; 95% CI 0,548–1,053; $p = 0,0489$ dla testu jednostronnego), która nie osiąg-

nęła progu istotności statystycznej [9]. Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu kryzotynibu, natomiast w ramieniu kontrolnym wyniosła 47,5 miesiąca. W związku z tym wpływ obu interwencji na OS oszacowano dodatkowo za pomocą modelu RPSFT (*rank-preserving structural failure time*), korygującego wpływ przejścia chorych z ramienia kontrolnego do grupy leczonej kryzotynibem. Oszacowany w ten sposób iloraz ryzyka dla OS wyniósł 0,346 (stratyfikowany test *log-rank*) oraz 0,353 (stratyfikowany test Wilcoxona).

Nie wszyscy chorzy z rearanżacją w genie *ALK* uzyskują odpowiedź na leczenie kryzotynibem. Jednocześnie u chorych, którzy zareagowali na to leczenie, po pewnym czasie pojawia się oporność. W przypadku wystąpienia progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem ESMO zaleca oznaczenie stanu *ALK* w powtórnie pobranym materiale oraz zastosowanie inhibitorów ALK drugiej generacji (alektynib lub cerytynib), które charakteryzują się większym powinowactwem oraz silniejszym hamowaniem kinazy tyrozynowej, a także lepszą penetracją do OUN. W odniesieniu do alektynibu potwierdzają to wnioski płynące z badania ALUR, w którym wartość tego leku względem standardowej chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel) oceniano u chorych otrzymujących wcześniej kryzotynib lub chemioterapię opartą na pochodnych platyny [10]. Wstępne wyniki tego badania, prezentowane podczas kongresu ESMO w 2017 roku, wskazują na istotną przewagę alektynibu względem interwencji kontrolnej w zakresie mediany PFS w ocenie badaczy (9,6 *vs.* 1,4 miesiąca, HR = 0,15; 95% CI 0,08–0,29; p < 0,001) oraz w ocenie niezależnej komisji ekspertów (7,1 *vs*. 1,6 miesiąca, HR = 0,32; 95% CI 0,17–0,59; p < 0,001). Należy podkreślić także znaczącą przewagę alektynibu w porównaniu ze standardową chemioterapią u chorych z przerzutami w OUN, dla których wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objectve response rate*) w OUN osiągnął wartość 54,2% w ramieniu alektynibu względem 0% w ramieniu kontrolnym (różnica 54,2%; 95% CI 0,23–0,78). Alektynib charakteryzował się również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i zapewniał lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, *health-related quality of life*) [11]. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 27,1% chorych w ramieniu alektynibu oraz u 41,2% chorych w ramieniu kontrolnym.

Skuteczność i bezpieczeństwo innego inhibitora ALK drugiej generacji — cerytynibu — oceniano w badaniu III fazy (ASCEND-5), w którym wykazano przewagę tego leku względem standardowej chemioterapii w drugiej linii leczenia w zakresie mediany PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy). Osiągnięta mediana PFS (cerytynib *vs.* pemetreksed *vs.* docetaksel) wyniosła odpowiednio — 5,4 miesiąca *vs*. 2,9 miesiąca *vs.* 1,5 miesiąca [12]. Wstępna analiza OS w punkcie odcięcia nie wykazała istotnych różnic w zakresie mediany między cerytynibem i chemioterapią (18,1 *vs.* 20,1 miesiąca, HR = 1,0; 95% CI 0,67–1,49; p = 0,5). Jednocześnie w ramieniu cerytynibu odnotowano częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 43% i 32%).

W 2017 roku opublikowano także wyniki badania II fazy (ALTA), porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania kolejnego inhibitora ALK drugiej generacji — brygatynibu — u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK*. Chorych losowo przydzielono do ramienia A (brygatynib 90 mg, 1 × dziennie) lub ramienia B (brygatynib 180 mg, 1 × dziennie). Badanie wykazało przewagę brygatynibu stosowanego w większej dawce w zakresie mediany PFS w ocenie badaczy (odpowiednio — w ramieniu A i B — 9,2 *vs.* 12,9 miesiąca, HR = 0,55; 95% CI 0,35–0,86) i w ocenie niezależnej komisji ekspertów (9,2 *vs.* 15,6 miesiąca). Brygatynib w dawce 180 mg dziennie wykazał również przewagę w zakresie odsetka 1-rocznego przeżycia (odpowiednio — w ramieniu A i B — 71% *vs.* 80%). Wskaźnik ORR w grupie chorych z mierzalnymi wyjściowo przerzutami w OUN w ocenie niezależnej komisji ekspertów osiągnął wartość 42% wobec 67% w ramieniu A i B. Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia w stopniu 3. lub wyższym raportowano u 21% chorych w ramieniu A i 26% chorych w ramieniu B. W kwietniu 2017 roku FDA wydało zgodę na przyspieszoną rejestrację leku w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK*, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu kryzotynibem lub nietolerancję kryzotynibu (uzasadnienie — tzw. terapia przełomowa) [13, 14]. Obecnie trwa badanie III fazy (ALTA-1L), w którym oceniana jest wartość brygatynibu względem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z rearanżacją *ALK*.

Aktualne wytyczne towarzystw naukowych nie określają preferowanej sekwencji stosowania inhibitorów ALK ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio alektynib z cerytynibem lub brygatynibem w drugiej linii leczenia. Jednak warto zauważyć, że w opublikowanym w 2017 roku badaniu ALEX, bezpośrednio porównującym alektynib z kryzotynibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK*, w ocenie niezależnej komisji ekspertów alektynib wykazał znaczącą przewagę względem kryzotynibu w zakresie mediany PFS (25,7 *vs.* 10,4 miesiąca; HR = 0,50; 95% CI 0,36–0,70; p < 0,001) oraz odsetka progresji choroby w OUN (12% *vs*. 45%; HR = 0,16; 95% CI 0,10–0,28; p < 0,0001) [15]. Na podstawie wyników tego badania w październiku 2017 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię rekomendującą

**Tabela 1. Wpływ inhibitorów ALK na czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją *ALK***

| | Inhibitor ALK | Wpływ na PFS względem interwencji kontrolnej | | Wpływ na OS względem interwencji kontrolnej | | Odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym względem interwencji kontrolnej | Badanie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Mediana (miesiące) | HR | Mediana (miesiące) | HR | | |
| Leczenie pierwszej linii | Kryzotynib | 10,9 *vs.* 7,0 (kryzotynib *vs.* standardowa chemioterapia) | 0,45 (95% CI 0,35–0,60; p < 0,001) | Nie osiągnięto *vs.* 47,5 (kryzotynib *vs.* standardowa chemioterapia) | 0,76 (95% CI 0,548–1,053, p = 0,0489 dla testu jednostronnego) | Dane niedostępne | PROFILE 1014 (badanie III fazy) |
| | Cerytynib | 16,6 *vs.* 8,1 (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) | 0,55 (95% CI 0,42–0,73; p < 0,00001) | Nie osiągnięto *vs.* 26,2 (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) | 0,73 (95% CI 0,50–1,08; p = 0,056) | 78% *vs.* 62% (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) | ASCEND-4 (badanie III fazy) |
| | Alektynib | 25,7 *vs.* 10,4 (alektynib *vs.* kryzotynib) Ocena IRC | 0,50 (95% CI 0,36–0,70; p < 0,001) | Dane niedostępne | | 41% *vs.* 50% (alektynib *vs.* kryzotynib) | ALEX (badanie III fazy) |
| Leczenie drugiej linii (po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem) | Alektynib | 7,1 *vs.* 1,6 (alektynib *vs.* standardowa chemioterapia) Ocena IRC | 0,32 (95% CI 0,17–0,59; p < 0,001) | Dane niedostępne | | 27,1% *vs.* 41,2% (alektynib *vs.* standardowa chemioterapia) | ALUR (badanie III fazy) |
| | Cerytynib | 5,4 *vs.* 1,6 (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) Ocena IRC | 0,49 (95% CI 0,36–0,67; p < 0,0001) | 18,1 *vs.* 20,1 (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) | 1,0 (95% CI 0,67–1,49; p = 0,50) | 43% *vs.* 32%[1] (cerytynib *vs.* standardowa chemioterapia) | ASCEND-5 (badanie III fazy) |
| | Brygatynib | 9,2 *vs.* 12,9 (brygatynib 90 mg 1 × dziennie *vs.* brygatynib 180 mg 1 × dziennie) Ocena badaczy | 0,55 (95% CI 0,35–0,86) | Dane niedostępne | | 21% *vs.* 26% (brygatynib 90 mg 1 × dziennie *vs.* brygatynib 180 mg 1 × dziennie) | ALTA (badanie II fazy) |
| | | 9,2 *vs.* 15,6 (brygatynib 90 mg 1 × dziennie *vs.* brygatynib 180 mg 1 × dziennie) Ocena IRC | Dane niedostępne | | | | |

[1]Ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*)
IRC (*Independent Review Committee*) — niezależna komisja ekspertów; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

rejestrację leku w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK*, a w listopadzie 2017 roku rejestracji leku w tym wskazaniu dokonała FDA [16, 17]. W konsekwencji wyżej opisanych wyników badań i rekomendacji agend rządowych alektynib może stać się wkrótce nowym standardem leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK*.

Obiecujące wstępne wyniki badań II fazy uzyskano również w przypadku innych inhibitorów ALK i ROS1 nowej generacji (np. entrektynib, lorlatynib i ensartynib) [18–20]. Podsumowanie wpływu inhibitorów ALK na PFS i OS oraz odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją *ALK* przedstawiono w tabeli 1.

## Monoterapia monoklonalnymi przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1

### Pembrolizumab

W badaniu I fazy (KEYNOTE 001) i badaniu II/III fazy (KEYNOTE 010) wykazano, że silna ekspresja PD-L1 (> 50% komórek nowotworowych) jest czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na pembrolizumab [21, 22]. Z kolei w badaniu III fazy (KEYNOTE 024) wykazano przewagę pembrolizumabu wobec standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia pod względem mediany PFS (10,3 *vs.* 6,0 miesięcy, HR = 0,50; 95% CI 0,37–0,68; p < 0,001) i odsetka ORR według kryteriów RECIST (45,5% *vs.* 29,8%) oraz mediany OS (30,0 *vs.* 14,2 miesiąca, HR = 0,63; 95% CI 0,47–0,86; p = 0,002) [23–25]. Wymienione korzyści dotyczyły chorych na NDRP z silną ekspresją PD-L1. Należy podkreślić, że przewaga pembrolizumabu w zakresie OS została wykazana pomimo dopuszczonego w badaniu zastosowania pembrolizumabu u 62,3% chorych z ramienia kontrolnego poddawanych chemioterapii, u których wystąpiła progresja choroby. Wykazano także przewagę tego leku w zakresie wpływu na jakość życia i profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. występowały u 31,2% względem 53,3% w ramieniu kontrolnym [23]. Obecnie jest prowadzone badanie III fazy (KEYNOTE 042), w którym porównuje się wartość pembrolizumabu wobec standardowej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na poziomie ≥ 1%.

### Niwolumab

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 łączącym się z antygenem PD-1. Lek został zarejestrowany przez agencje FDA i EMA do leczenia chorych na zaawansowanego NDRP (niezależnie od ekspresji PD-L1) po niepowodzeniu standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [25, 26].

Pierwsze wieloośrodkowe badania oceniające skuteczność niwolumabu u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP (CheckMate 017) i zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP (CheckMate 057) dotyczyły leczenia drugiej linii. W badaniu III fazy (CheckMate 017) z udziałem 272 chorych na zaawansowanego NDRP płaskonabłonkowego, poddanych wcześniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, porównywano niwolumab z docetakselem [27]. W badaniu wykazano większą skuteczność niwolumabu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był OS (9,2 *vs.* 6,0 miesiąca, HR = 0,59; 95% CI 0,44–0,79; p < 0,001). Korzyści dotyczyły również odsetka 1-rocznego przeżycia (42% *vs.* 24%, HR = 0,59; 95% CI 0,44–0,79) i ORR (20% *vs.* 9%). Nie wykazano przewagi niwolumabu względem docetakselu w zakresie wpływu na PFS (mediany — odpowiednio — 3,5 *vs.* 2,8 miesiąca; HR = 0,62; 95% CI 0,47–0,81; p < 0,001). Co istotne, wyższa ekspresja PD-L1 nie wiązała się z większymi korzyściami klinicznymi po zastosowaniu niwolumabu u chorych na płaskonabłonkowego NDRP. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. związane z leczeniem występowały rzadziej w grupie chorych otrzymujących niwolumab (7% *vs.* 54%). Najnowsze wyniki tego badania, zaprezentowane podczas kongresu ESMO w 2017 roku, potwierdziły większe korzyści w zakresie przeżycia uzyskane przez chorych leczonych niwolumabem względem chorych z ramienia kontrolnego (odsetek przeżycia 3-letniego — odpowiednio — 16% *vs.* 6%) [28].

Skuteczność niwolumabu względem docetakselu w leczeniu drugiej linii chorych z zaawansowanym NDRP niepłaskonabłonkowym oceniano natomiast w badaniu III fazy (CheckMate 057), w którym uczestniczyło 582 chorych [29, 30]. Do badania włączano chorych poddawanych wcześniej standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Część chorych, u których potwierdzono obecność mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, otrzymywała wcześniej również inhibitory EGFR lub ALK. W badaniu wykazano przewagę niwolumabu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był OS (12,2 *vs.* 9,4 miesiąca; HR = 0,73; 96% CI 0,59–0,89; p = 0,002) oraz innych wskaźników, jakimi były: odsetek 1-rocznego przeżycia (51% *vs.* 39%), odsetek 18-miesięcznego przeżycia (39% *vs.* 23%, HR = 0,72; 95% CI 0,60–0,88), ORR (19% *vs.* 12%) oraz mediana czasu trwania odpowiedzi (17 *vs.* 6 miesięcy). Stwierdzono dodatnią korelację wpływu niwolumabu na poprawę przeżycia chorych z ekspresją PD-L1 — im wyższa była ekspresja PD-L1, tym większe korzyści w zakresie przeżycia uzyskiwali chorzy (tab. 2). Wśród chorych bez ekspresji PD-L1 przeżycie w ramieniu niwolumabu i docetakselu było zbliżone.

Wyniki analizy podgrup sugerują przewagę niwolumabu w zakresie poprawy przeżycia w grupie chorych wcześniej palących (n = 458, HR = 0,7; 95% CI 0,56–0,86) i brak przewagi w grupie chorych, którzy nigdy nie palili (n = 118, HR = 1,02; 95% CI 0,64–1,61). Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. związane z leczeniem występowały rzadziej w ramieniu niwolumabu (10% *vs.* 54%). Wyniki uwzględniające długookresową obserwację, zaprezentowane podczas kongresu ESMO 2017, potwierdziły utrzymującą się przewagę niwolumabu nad docetakselem w zakresie przeżycia całkowitego (odsetek przeżycia 3-letniego — odpowiednio — 18% *vs.* 9%) [28].

Wartość niwolumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią w pierwszej linii leczenia oceniano w ramach badania III fazy (CheckMate 026). Objęło ono 423 chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 > 5% [31]. Niwolumab okazał się mniej skuteczny niż

**Tabela 2. Wartości hazardu względnego (HR) dla poprawy przeżycia całkowitego (OS) chorych na zaawansowanego NDRP niepłaskonabłonkowego w ramieniu niwolumabu względem docetakselu w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (badanie CheckMate 057) [29]**

| Grupa chorych | Hazard względny (95% CI) | Wartość p |
|---|---|---|
| Ekspresja PD-L1 < 1% | 0,9 (0,66–1,24) | 0,06 |
| Ekspresja PD-L1 ≥ 1% | 0,59 (0,43–0,82) | |
| Ekspresja PD-L1 ≥ 5% | 0,43 (0,30–0,63) | 0,0004 |
| Ekspresja PD-L1 ≥ 10% | 0,4 (0,26–0,59) | 0,0002 |

standardowa chemioterapia w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był PFS (odpowiednio 4,2 *vs*. 5,9 miesiąca, HR = 1,15; 95% CI 0,91–1,45; p = 0,251) oraz ORR (26,1% *vs.* 33,5%). Mediana OS była podobna w obu ramionach (14,4 *vs.* 13,2 miesiąca, HR = 1,02; 95% CI 0,80–1,30). Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. występowały rzadziej w ramieniu eksperymentalnym badania (17,6% *vs.* 50,6%). U 60% chorych z ramienia kontrolnego po progresji choroby zastosowano niwolumab (*crossover*). Wyniki badania wywołały liczne dyskusje w środowisku klinicznym dotyczące optymalnego miejsca immunoterapii w leczeniu NDRP oraz rzeczywistych przyczyn znacznych różnic względem badania KEYNOTE 024. Pomimo że różnice te można częściowo tłumaczyć odmiennościami w charakterystyce badanych populacji (np. wcześniejsze stosowanie radioterapii, różnice w badaniach biomarkerów, różnice w wartości odcięcia dla ekspresji PD-L1), to powszechnie uważa się za konieczne zdefiniowanie bardziej precyzyjnych czynników predykcyjnych, których oznaczanie umożliwiałoby wyselekcjonowanie chorych z większym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści z leczenia anty-PD1. Opublikowana w 2017 roku retrospektywna, eksploracyjna analiza podgrup z badania CheckMate 026 sugeruje, że wysoka liczba mutacji w genomie guza (TMB, *tumour mutational burden*) może być bardziej wiarygodnym biomarkerem niż PD-L1 lub powinna być stosowana łącznie [32]. Analiza wykazała u chorych leczonych niwolumabem z TMB ≥ 243 mutacji somatycznych trend w kierunku poprawy PFS (HR = 0,62; 95% CI 0,38–1,00) i poprawy ORR (46,8% *vs.* 28,3%) w porównaniu z interwencją w grupie kontrolnej.

Celem innego — obecnie prowadzonego — badania III fazy (CheckMate 227) jest ustalenie najkorzystniejszego dla chorych na NDRP schematu leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem niwolumabu (monoterapia, skojarzenie z ipilimumabem lub z chemioterapią).

## Atezolizumab

Obiecujące wyniki badań nad pembrolizumabem i niwolumabem stanowiły uzasadnienie dla prób określenia wartości kolejnych przeciwciał ukierunkowanych na punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej. Przykładem jest atezolizumab, należący do przeciwciał klasy IgG1, zarejestrowany przez FDA i EMA w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP. W przeciwieństwie do niwolumabu i pembrolizumabu, które wiążą receptor PD-1 na powierzchni limfocytów, celem atezolizumabu jest ligand PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. Jego skuteczność względem docetakselu oceniano w leczeniu drugiej linii u 1225 chorych na zaawansowanego NDRP w ramach badania III fazy OAK [33]. Analiza wyników uzyskanych w populacji pierwotnie zaplanowanej (ITT, *intent to treat*) badania wykazała przewagę atezolizumabu nad docetakselem w zakresie wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był OS (13,8 *vs.* 9,6 miesiąca; HR = 0,73; 95% CI 0,62–0,87; p = 0,0003) oraz mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (16,3 *vs*. 6,2 miesiąca; HR = 0,34; 95% CI 0,21–0,55; p < 0,0001) niezależnie od typu histologicznego NDRP. Przewaga atezolizumabu nad docetakselem była większa w populacji chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 1% w komórkach guza (TC, *tumour cells*) i limfocytach naciekających (IC, *infiltrating cells*), gdzie mediana OS wyniosła — odpowiednio (atezolizumab i docetaksel) — 15,7 *vs.* 10,3 miesiąca (HR = 0,74; 95% CI 0,58–0,93; p = 0,0102). Największe korzyści z leczenia atezolizumabem w zakresie OS zaobserwowano w podgrupie chorych o wysokiej ekspresji PD-L1 (TC ≥ 50% i IC ≥ 10%), ponieważ mediana OS wyniosła wówczas odpowiednio 20,5 *vs*. 8,9 miesiąca (HR = 0,41; 95% CI 0,27–0,64; p < 0,0001). Mediana PFS i ORR były zbliżone w obu ramionach badania i wyniosły odpowiednio 2,8 *vs.* 4,0 miesiąca (HR = 0,95; 95% CI 0,82–1,1; p = 0,49) oraz 14% *vs.* 13%. U chorych otrzymujących docetaksel dłuższy OS odnotowano w podgrupie osób z mutacją *EGFR* (10,5 *vs.* 16,2 miesiąca; HR = 1,24; 95% CI 0,71–2,18), co wskazuje na mniejsze korzyści z immunoterapii. Atezolizumab cechował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Skuteczność atezolizumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 oceniano w badaniu II fazy (BIRCH7) [34]. Wykazano w nim ORR na poziomie 25% oraz mediany PFS i OS wynoszące odpowiednio 7,3 i 23,5 miesiąca. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 33% chorych. Bezpośrednie porównanie atezolizumabu ze

standardową chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 1% przeprowadza się obecnie w ramach badań III fazy IMpower 110 (NCT02409342) i IMpower 111 (NCT02409355).

### Durwalumab

Kolejnym obiecującym przeciwciałem skierowanym selektywnie przeciwko PD-L1 jest durwalumab, który należy do klasy IgG1. W badaniu I/II fazy po zastosowaniu durwalumabu w pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP osiągnięto ORR na poziomie 28,6% (95% CI 16,6–43,3) i wskaźnik kontroli choroby (stabilizacja choroby ≥ 24 tygodni) na poziomie 42,9% (95% CI 28,8–57,8) [35]. Mediana PFS wyniosła 4 miesiące (95% CI 2,3–9,1), natomiast mediana OS osiągnęła wartość 21 miesięcy (95% CI 14,5–nie osiągnięto górnej granicy przedziału), a 12 miesięcy przeżyło 72% chorych (95% CI 56–83). Nie odnotowano zależności między częstością odpowiedzi i typem histologicznym nowotworu. Obecnie trwa rekrutacja do otwartego badania III fazy (PEARL), którego celem jest ocena skuteczności durwalumabu względem standardowej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, u których stwierdzono wysoką ekspresję PD-L1 (≥ 25%) [36].

W 2017 roku opublikowano wstępne wyniki badania III fazy PACIFIC, w którym porównywano durwalumab z placebo podczas leczenia konsolidującego chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP, u których nie było możliwości przeprowadzenia resekcji miąższu płucnego i zastosowano chemioradioterapię (w większości jednoczesną) z udziałem pochodnych platyny. W badaniu tym stwierdzono znaczącą przewagę durwalumabu względem komparatora w zakresie ORR (28,4% *vs.* 16,0%; p < 0,001), mediany PFS (16,8 *vs.* 5,6 miesięcy; HR = 0,52; 95% CI 0,42–0,65; p < 0,001) oraz mediany czasu do zgonu lub wystąpienia przerzutów odległych (23,2 *vs.* 14,6 miesiąca; 95% CI 10,6–18,6; HR = 0,52; 95% CI 0,39–0,69; p < 0,001) [37]. Istotna przewaga durwalumabu w zakresie PFS występowała bez względu na ekspresję PD-L1, przy czym stosowano kryterium dodatniej ekspresji w 25% lub większym odsetku wobec mniejszego. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym występowały w zbliżonym odsetku w obu ramionach badania (odpowiednio 29,9% *vs.* 26,1%). Szczególnie istotny jest fakt, że w grupie chorych otrzymujących durwalumab nie obserwowano znamiennie częstszego występowania popromiennych zapaleń płuc. Wyniki dotyczące wpływu na OS nie są jeszcze dostępne, ale korzyści kliniczne związane z durwalumabem w zakresie pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu PACIFIC sugerują, że durwalumab może stanowić w niedalekiej przyszłości wartościowe leczenie konsolidujące po jednoczasowej radiochemioterapii chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP.

### Awelumab

Kolejnym ludzkim przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-L1, badanym pod kątem wykorzystania klinicznego w leczeniu chorych na NDRP, jest awelumab. W wielokohortowym badaniu I fazy (JAVELIN SOLID TUMORS), oceniającym skuteczność awelumabu w pierwszej linii leczenia u 156 chorych na NDRP z prawidłowym stanem genów *EGFR* i *ALK*, ORR wyniósł 22,4%, a mediana PFS osiągnęła wartość 17,6 tygodnia (zastrzeżeniem wobec badania jest fakt braku weryfikowania ekspresji PD-L1) [38]. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane w stopniu 3. wystąpiły u 11% chorych. Obecnie toczą się badania III fazy, w których awelumab jest porównywany ze standardową chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 (JAVELIN Lung 100) oraz z docetakselem w drugiej linii leczenia (JAVELIN Lung 200).

## Skojarzone leczenie z udziałem przeciwciał anty-PD-1 i anty-PD-L1 oraz chemioterapii

Pozytywne wyniki badań nad zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii stanowiły uzasadnienie dla podejmowania prób określenia wartości immunoterapii skojarzonej z chemioterapią. Wstępne wyniki badań sugerują, że połączenie obu metod leczenia może oferować chorym jeszcze większe korzyści kliniczne.

Skuteczność skojarzonego leczenia (pembrolizumab + pemetreksed + karboplatyna) porównano z wyłączną chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP o innym niż płaskonabłonkowy typie histologicznym w badaniu I/II fazy (KEYNOTE 021, kohorta G). Wyniki przedstawione podczas kongresu ESMO 2017 wykazały wyższość immunochemioterapii względem interwencji kontrolnej w zakresie ORR (57% *vs.* 32%; 95% CI 7–41; p = 0,0029), mediany PFS (19,0 *vs.* 8,9 miesiąca, HR = 0,54; 95% CI 0,33–0,88; p = 0,0067) oraz wskaźnika 18-miesięcznego odsetka przeżycia (70% *vs.* 56%). Najlepsze wyniki dotyczyły chorych z bardzo wysoką ekspresją PD-L1 (50% lub więcej) — odpowiedzi występowały wówczas ponad 2-krotnie częściej po zastosowaniu immunochemioterapii (80% wobec 35%). Należy podkreślić, że u 75% chorych z grupy kontrolnej zastosowano leczenie anty-PD-1/ /anty-PD-L1 (w tym pembrolizumab) po wystąpieniu progresji choroby. Dane dotyczące mediany OS w punkcie odcięcia nie mogły być ocenione z uwagi na niedostatecznie długą obserwację (mediana OS — nie osiągnięto *vs.* 20,9 miesiąca; HR = 0,59; 95% CI 0,34–1,05; p = 0,0344). Związane z leczeniem zdarzenia niepo-

żądane w stopniu 3. lub wyższym występowały częściej w grupie chorych otrzymujących immunochemioterapię (41% *vs.* 29%) [39]. Obecnie trwają badania III fazy (KEYNOTE 189, KEYNOTE 407), których celem jest dalsza weryfikacja skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią. Wyniki badań mogą przyczynić się do wyjaśnienia zależności między stopniem ekspresji PD-L1 i skutecznością leczenia skojarzonego. W toku są również badania III fazy, których celem jest weryfikacja wartości atezolizumabu skojarzonego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP (IMpower 132, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 150).

## Skojarzone leczenie z udziałem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 i anty-CTLA4

We wcześniejszych badaniach nie wykazano wpływu ipilimumabu skojarzonego z chemioterapią na OS w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP, ale podjęte zostały próby oceny skuteczności postępowania z udziałem tzw. „podwójnej blokady" punktów kontrolnych (łączne stosowanie przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 z ipilimumabem) [40]. Badania kliniczne oceniające skojarzenie pembrolizumabu z ipilimumabem w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP rozpoczęto od badania I/II fazy (KEYNOTE 021, kohorty D i H). Zgodnie z danymi prezentowanymi podczas kongresu ASCO 2016 u chorych otrzymujących pembrolizumab skojarzony z ipilimumabem uzyskano mediany PFS i OS wynoszące odpowiednio 6 i 17 miesięcy. Wyniki badania świadczą, że stosowanie pembrolizumabu i ipilimumabu wiąże się ze wzmożoną toksycznością i nie jest bardziej skuteczne w zakresie ORR niż monoterapia pembrolizumabem. Nie zaobserwowano korelacji między ekspresją PD-L1 i wynikami leczenia [41].

Skuteczność wykorzystania niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem (2 schematy dawkowania) w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP oceniano w badaniu I fazy (CheckMate 012) [42]. W punkcie odcięcia danych mediana PFS była dłuższa w grupie otrzymującej ipilimumab co 12 tygodni w porównaniu z grupą otrzymującą ten lek co 6 tygodni (8,1 *vs.* 3,9 miesiąca). Odsetek 2-letniego przeżycia wyniósł w tych grupach odpowiednio 56% i 42% [43]. Większe korzyści w zakresie przeżycia odnotowano u chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 1%, jednak badanie nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać różnice w zakresie przeżycia między grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. była podobna dla obu schematów stosowania ipilimumabu, jednak znacznie wyższa niż w przypadku monoterapii niwolumabem (CheckMate 026). Należy podkreślić, że progresja choroby u chorych otrzymujących ipilimumab co 6 tygodni występowała znacznie wcześniej niż w grupie otrzymującej lek co 12 tygodni (odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby lub śmierć przed pierwszą oceną w badaniach obrazowych — odpowiednio — 44% i 18%). Cytowane wyniki mogą sugerować zróżnicowanie porównywanych grup chorych lub potencjalnie niekorzystny wpływ wczesnej immunoterapii u niektórych chorych. U chorych z bardzo wysoką ekspresją PD-L1 (50% lub więcej komórek z ekspresją) wskaźnik ORR był znacznie wyższy w przypadku stosowania „podwójnej blokady" (92% wobec 50%) z towarzyszącym przeżyciem 12 miesięcy u 100% chorych. W przypadku niskiej ekspresji PD-L1 (< 1%) wskaźnik ORR po zastosowaniu leczenia skojarzonego nie różnił się istotnie od odsetków obserwowanych w innych badaniach z monoterapią niwolumabem u chorych na NDRP. Dane te w zestawieniu z wynikami badania CheckMate 026 nie wskazują na możliwość odnoszenia przez chorych dodatkowych korzyści w wyniku zastosowania schematu niwolumab + ipilimumab w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP.

Nadal toczą się badania III fazy oceniające skuteczność „podwójnej blokady" punktów kontrolnych (badanie MYSTIC — durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem wobec chemioterapii; badanie NEPTUNE — durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem wobec chemioterapii; badanie CheckMate 227 — niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, niwolumab z chemioterapią w porównaniu z samodzielną chemioterapią w pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP). W lipcu 2017 roku opublikowane zostały wstępne wyniki badania MYSTIC, wskazujące, że monoterapia durwalumabem lub durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (inhibitor CTLA4) stosowane w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP bez zaburzeń w genach *EGFR* i *ALK* nie wykazały przewagi nad chemioterapią opartą na pochodnych platyny [44]. Zgodnie z komunikatem wydanym przez producenta leku pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) nie został osiągnięty w żadnym z eksperymentalnych ramion badania. Badanie jest kontynuowane w celu oceny wpływu monoterapii durwalumabem i schematu zawierającego durwalumab i tremelimumab na drugi pierwszorzędowy punkt końcowy (OS).

Podsumowując, wstępne wyniki badań sugerują, że w przypadku skojarzenia przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 z przeciwciałem anty-CTLA4 u chorych na NDRP nie wykazano istotnej klinicznie wartości dodanej w zakresie ORR i PFS. Zastosowanie wymienionych schematów wiązało się natomiast z ryzykiem wzmożonej toksyczności. Sformułowanie finalnych wniosków w odniesieniu do „podwójnej blokady" immunologicznych punktów kontrolnych będzie możliwe dopiero po opublikowaniu danych dotyczących OS oraz bezpieczeństwa w dłuższym

okresie obserwacji, które potwierdzą brak zagrożenia dla chorych ze strony potencjalnych późnych toksyczności.

## Personalizacja leczenia chorych na zaawansowanego NDRP

Pozytywne wyniki wielu badań nad nowymi możliwościami immunoterapii znalazły odzwierciedlenie w aktualizacji wytycznych towarzystw naukowych. Zalecenia ESMO z 2017 roku dotyczące postępowania w przypadku chorych na zaawansowanego NDRP z prawidłowym stanem genów *EGFR* i *ALK* rekomendują pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych w dobrym stanie sprawności, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥ 50% [45]. Wytyczne ASCO z 2017 roku zalecają zastosowanie pembrolizumabu w tej grupie chorych pod warunkiem stwierdzenia ekspresji PD-L1 ≥ 50% [46]. Chorym z niską ekspresją PD-L1 w pierwszej kolejności powinna być proponowana standardowa chemioterapia. Nie zaleca się stosowania w pierwszej linii innych metod immunoterapii samodzielnie lub w skojarzeniu oraz łącznie z chemioterapią. Opublikowany w sierpniu 2017 roku algorytm postępowania z chorymi na zaawansowanego NDRP wskazuje, że pembrolizumab jest optymalną opcją u chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% (tab. 3) [47]. Nowe doniesienia naukowe dotyczące immunoterapii w NDRP znalazły odzwierciedlenie w zaktualizowanych wytycznych także w odniesieniu do leczenia drugiej linii. Rekomendowana przez ESMO immunoterapia chorych na NDRP z prawidłowym stanem genów *EGFR* i *ALK* w IV stopniu zaawansowania, u których wystąpiła progresja choroby po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii, obejmuje obecnie niwolumab oraz pembrolizumab (dotyczy chorych z ekspresją PD-L1 > 1%) [45]. Natomiast rekomendowana przez ASCO immunoterapia chorych na NDRP z prawidłowym stanem genów *EGFR* oraz *ALK* i *ROS1* z ekspresją PD-L1 ≥ 1% w IV stopniu zaawansowania w ramach drugiej linii leczenia obejmuje monoterapię niwolumabem, pembrolizumabema i atezolizumabem.

## Perspektywy

Obecnie na świecie prowadzonych jest ponad 110 badań III fazy oceniających skuteczność nowych leków u chorych na NDRP, finansowanych przez przemysł. Wyniki badań w najbliższej przyszłości pozwolą na opracowanie kompleksowego algorytmu leczenia, uwzględ-

**Tabela 3. Algorytm leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) [47]**

| Typ histologiczny | Zaburzenia molekularne | Status PD-L1 | Leczenie pierwszej linii | Leczenia podtrzymujące | Leczenie drugiej linii |
|---|---|---|---|---|---|
| Płaskonabłonkowy NDRP | Nie dotyczy | < 50% | Pochodne platyny, gemcytabina + cisplatyna + necitumumab (EMA) | Necitumumab | Immunoterapia, chemioterapia, docetaksel + ramucirumab, afatynib |
| | Nie dotyczy | ≥ 50% | Pembrolizumab | Pembrolizumab | Pochodne platyny |
| Niepłaskonabłonkowy NDRP | Mutacja *EGFR* | Nie dotyczy | Erlotynib + bewacyzumab, erlotynib, afatynib, gefitynib | Erlotynib + bewacyzumab, erlotynib, afatynib, gefitynib | Ozymertynib, pochodne platyny |
| | Rearanżacja *ALK* | Nie dotyczy | Kryzotynib (także u chorych z mutacją *ROS1*), cerytynib (FDA i EMA) | Kryzotynib (także dla chorych z mutacją *ROS1*), cerytynib (FDA i EMA) | Cerytynib, alektynib (po niepowodzeniu terapii kryzotynibem), pochodne platyny |
| | Prawidłowy stan genów *EGFR* i *ALK* | < 50% | Pochodne platyny (u wybranych chorych opcjonalnie bewacyzumab) | Pemetreksed, bewacyzumab | Immunoterapia, chemioterapia, docetaksel + ramucirumab, docetaksel + nintedanib (*adenocarcinoma*, EMA), erlotynib (EMA) |
| | Prawidłowy stan genów *EGFR* i *ALK* | ≥ 50% | Pembrolizumab | Pembrolizumab | Pochodne platyny |

FDA — *Food and Drug Administration*; EMA — *European Medicine Agency*

niającego nowe biomarkery [48]. Postęp w zakresie biologii molekularnej nowotworów oraz wysoka częstość publikowania nowych doniesień naukowych powodują, że nasza wiedza w zakresie personalizacji leczenia chorych na NDRP dynamicznie się rozwija. W szczególności można to zaobserwować w obszarze inhibitorów tyrozynowych kinaz oraz immunoterapii, które w pewnych grupach chorych pozwalają na uzyskanie korzyści terapeutycznych z jednoczesną redukcją toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią. Jednak z powodu sekwencyjności stosowania nowych leków przeciwnowotworowych oraz coraz bardziej powszechnego podawania ocenianego leku chorym z ramienia kontrolnego, u których wystąpiła progresja choroby (mechanizm *crossover*), precyzyjne ustalenie wpływu nowych leków na OS jest w badaniach prospektywnych często utrudnione [49]. W tym kontekście rośnie rola badań opartych na danych pochodzących z codziennej praktyki klinicznej. Jak wskazują badania retrospektywne, sekwencyjne zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie nowej generacji prowadziło do uzyskania mediany OS dochodzącej do 7 lat od dnia rozpoznania choroby uogólnionej u chorych na NDRP z rearanżacją *ALK* oraz 6 lat u chorych na NDRP z mutacją *EGFR* [50, 51]. Wskazane wartości istotnie przekraczają rekomendowane przez ekspertów ASCO minimalne wartości oczekiwanego wydłużenia czasu przeżycia, uzyskanego dzięki nowym lekom zarejestrowanym dla chorych na niepłaskonabłonkowego i płaskonabłonkowego zaawansowanego NDRP [52].

W odniesieniu do immunoterapii przykładem badania prospektywnego, w którym wykazano poprawę OS w ramieniu eksperymentalnym mimo dopuszczenia mechanizmu *crossover*, jest badanie KEYNOTE-02. Stwierdzono w nim także poprawę PFS w podgrupie chorych na zaawansowanego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (≥ 50%), leczonych w pierwszej linii pembrolizumabem, w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Obecnie pembrolizumab pozostaje jedynym inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych zarejestrowanym do leczenia pierwszej linii chorych na NDRP. Inny obiecujący przykład to pozytywne wyniki badania PACIFIC sugerujące, że durwalumab może stanowić w niedalekiej przyszłości efektywne leczenie konsolidujące po radiochemioterapii chorych na NDRP w stadium miejscowego zaawansowania.

Jednak zestawienie wstępnych wyników badania MYSTIC z negatywnymi wynikami badania CheckMate 026 sugeruje, że zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych nie zawsze oferuje chorym istotną klinicznie korzyść terapeutyczną. Przyczyną może być trudność w precyzyjnym określeniu grupy chorych odnoszących największe korzyści z leczenia. W tym kontekście ostatnie przyspieszenie procedury rejestracyjnej FDA (*accelerated approval*) dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u chorych na NDRP bez ekspresji PD-L1 wydaje się dyskusyjne. Zważywszy, że wyniki dwóch z trzech dużych badań oceniających zastosowanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP są negatywne, do czasu opublikowania pełnych danych z przeprowadzonych dotychczas prób klinicznych, zdefiniowanie grupy chorych na zaawansowanego NDRP, których należy kwalifikować do immunoterapii, może budzić wątpliwości związane z niejednoznacznymi wynikami badań.

Rezultaty szeregu badań (np. CheckMate 017, KEYNOTE 021, PACIFIC) wskazują, że PD-L1 nie jest optymalnym biomarkerem dla immunoterapii. Różnice pod względem ekspresji PD-L1 w różnych częściach guza, w zmianach pierwotnych i przerzutach oraz zmienność w czasie powodują wątpliwości na temat wartości predykcyjnej PD-L1 w przypadku stosowania inhibitorówPD-1/PD-L1 u chorych na NDRP. Również dane wskazujące na brak przewagi immunoterapii nad docetakselem w leczeniu drugiej linii w grupie chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, którzy nigdy nie palili tytoniu (CheckMate 057), wymagają dalszej weryfikacji w toku kolejnych badań. Należy również potwierdzić wartość wszystkich schematów skojarzonych, które ze względu na potencjalne ryzyko późnych toksyczności (w tym odmiennych niż w przypadku monoterapii) wymagają potwierdzenia profilu bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji.

Testy wykorzystywane obecnie do oceny ekspresji PD-L1 nie są równoważne względem siebie, co stanowi dodatkowe ograniczenie w formułowaniu wniosków. Wartość graniczna określającą ekspresję PD-L1 może różnić się w zależności od stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Wyniki pogłębionej analizy retrospektywnej badania CheckMate 026 sugerują, że wartość predykcyjną może posiadać również wysoka wartość TMB (tzw. obciążenie mutacyjne) i równoczesne oznaczanie ekspresji PD-L1 oraz TMB może pozwolić na bardziej precyzyjny dobór chorych do leczenia. W związku z tym prowadzone są dalsze badania wartości predykcyjnej niestabilności mikrosatelitarnej, TMB, niezgodności deficytu naprawczego (*mismatch repair deficiency*) oraz możliwości praktycznego wykorzystania podpisu immunologicznego [53–55]. Zdefiniowanie nowych biomarkerów wydaje się niezbędne przed szerokim upowszechnieniem wykorzystania inhibitorów kontrolnych punktów odpowiedzi immunologicznej w praktyce klinicznej.

Z uwagi na kluczową rolę biomarkerów w optymalizacji leczenia chorych na NDRP należy przewidywać dalszy dynamiczny rozwój i wdrażanie nowych technik diagnostycznych. Przykładem jest tzw. „płynna biopsja", która polega na analizie DNA krążącego w krwi

obwodowej (cfDNA, *circulating free DNA*). Zaletą wspomnianych badań jest mniejsza inwazyjność oraz możliwość ich częstego powtarzania w celu monitorowania obecności nowych mutacji pojawiających się podczas leczenia. Nowe możliwości otworzy również szerszy dostęp do cyfrowego badania reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz sekwencjonowania nowej generacji, które aktualnie są badaniami bardziej kosztownymi, ale oferują znacznie większą czułość niż powszechnie stosowane badanie PCR w czasie rzeczywistym (*real-time PCR*). Przełoży się to na większą precyzję w kwalifikowaniu chorych do kosztownych metod leczenia.

Kluczową rolę biomarkerów w doborze chorych do leczenia zaczynają również dostrzegać agencje odpowiedzialne za rejestrację leków. W 2016 roku FDA dopuściła do wykorzystania w praktyce klinicznej pierwszy nowoczesny test do oznaczania mutacji *EGFR* z krwi obwodowej (EGFR Mutation Test v2 Cobas) [56]. W maju 2017 roku zarejestrowano po raz pierwszy w historii produkt leczniczy (pembrolizumab) do leczenia chorych z nieoperacyjnym lub rozsianym guzem litym, u których potwierdzono wysoką niestabilność mikrosatelitarną lub wysoką niezgodność deficytu naprawczego, niezależnie od lokalizacji guza i jego typu histologicznego. Decyzja ta wyznacza nowy kierunek w podejściu amerykańskiej agencji do definiowania wskazań rejestracyjnych, który może przyczynić się do poprawy dostępności chorych do nowoczesnego leczenia ukierunkowanego molekularnie. Przyjęcie analogicznego podejścia w Europie przez EMA oraz jego aprobata przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) będą miały w przyszłości decydujący wpływ na możliwości wykorzystywania w Polsce nowoczesnych leków przeciwnowotworowych w ramach programów, które nie byłyby ograniczone lokalizacją nowotworu. Wraz z rosnącym naciskiem rządowych agencji oceny technologii medycznych na bardziej precyzyjne definiowanie populacji chorych kwalifikujących się do leczenia w systemach refundacyjnych w większości krajów europejskich znaczenie biomarkerów wykorzystywanych w onkologii będzie stopniowo wzrastało.

## Piśmiennictwo


1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/.
2. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8: 740–801.
3. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(11): 1836–1843, doi: 10.1200/JCO.2008.17.5844, indexed in Pubmed: 19273711.
4. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. Br J Cancer. 2014; 110(1): 55–62, doi: 10.1038/bjc.2013.721, indexed in Pubmed: 24263064.
5. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol. 2013; 31(8): 992–1001, doi: 10.1200/JCO.2012.46.9270, indexed in Pubmed: 23401443.
6. http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.6065 (2017).
7. Ramalingam S. LBA2_PR Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line therapy in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. Annals of Oncology. 2017; 28(suppl_5): 605–649.
8. https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2017/tagrisso-osimertinib-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-for-the-1st-line-treatment-of-patients-with-egfr-mutation-positive-non-small-cell-lung-cancer-10092017.html.
9. Mok TS, Kim D, Wu Y, et al. LBA50 — Overall survival for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_5): v605–v649.
10. S. Novello J, Mazieres I, Oh, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. ESMO Congress Madrid, Spain.Abstract 1299O_PR., September 8-12, 2017.
11. J. Mazières S, Novello J, de Castro, et al. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Yokohama, Japan. Abstract 757, October 15–18, 2017.
12. Shaw A, Kim T, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017; 18(7): 874–886, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30339-x.
13. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM494010.pdf.
14. https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm555841.htm.
15. Peters S, Camidge D, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017; 377(9): 829–838, doi: 10.1056/NEJMoa1704795, indexed in Pubmed: 28586279.
16. https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-10-13.htm.
17. https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm584082.htm.
18. Ahn M-J, Cho BC, Siena S. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive NSCLC. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; Yokohama, Japan. Yokohama, Japan, October 15–18, 2017, Abstract 8564.
19. Wakelee H, Sanborn R, Nieva J, et al. Response to ensartinib in TKI naïve ALK+ NSCLC patients. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Yokohama, Japan, October 15–18, 2017, Abstract MA 07.02.
20. Solomon BJ, Shaw A, Ignatius S-H Ou, et al. Phase 2 Study of lorlatinib in patients with advanced ALK+/ROS1+ NSCLC. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; Yokohama, Japan. Yokohama, Japan, October 15–18, 2017, Abstract 8573.
21. Garon EB, Rizvi NA, Hu R, et al. KEYOTE-001 investigators, pembrolizumab for thetreatment of SCLC. N Engl J Med. 2015; 372: 2018–2028.
22. Herbst R, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: 10.1016/s0140-6736(15)01281-7.
23. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥ 50%. IASLC 18th World Conference on Lung Cancer.October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract OA 17.06 (ID 9582). https://library.iaslc.org/search?search_keyword=Pembrolizumab.
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1606774, indexed in Pubmed: 27718847.
25. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s017s018lbl.pdf.
26. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
27. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(2): 123–135, doi: 10.1056/NEJMoa1504627, indexed in Pubmed: 26028407.
28. Font EF, Gettinger SN, Burgio MA, et al. 1301PDThree-year follow-up from CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2017; 28(suppl_5), doi: 10.1093/annonc/mdx380.004.
29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med.

2015; 373(17): 1627–1639, doi: 10.1056/NEJMoa1507643, indexed in Pubmed: 26412456.
30. Horn L, Brahmer J, Reck M, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab vs docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer: subgroup analyses and patient-reported outcomes. European Cancer Conference, ESMO 2015.
31. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(25): 2415–2426, doi: 10.1056/NEJMoa1613493, indexed in Pubmed: 28636851.
32. Peters S, Creelan B, Hellmann M, et al. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage IV or recurrent NSCLC: an exploratory analysis of Check-Mate 026. AACR. 2017; Abstract CT082, doi: 10.1158/1538-7445.am2017-ct082.
33. 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, indexed in Pubmed: 27979383.
34. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). J Clin Oncol. 2017; 35(24): 2781–2789, doi: 10.1200/JCO.2016.71.9476, indexed in Pubmed: 28609226.
35. Antonia SJ, Brahmer JR, Balmanoukian AS, et al. Safety and clinical activity of first-line durvalumab in advanced NSCLC: Updated results from a Phase 1/2 study. J.Clin. Oncol. 2017; 35(suppl; abstr e20504).
36. Wu Y. 1378TiP — A Phase 3 study of first-line durvalumab vs platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC and high PD-L1 expression: PEARL. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v460-v496. 10.1093/annonc/mdx380. http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/A-Phase-3-study-of-first-line-durvalumab-vs-platinum-based-chemotherapy-in-patients-with-advanced-NSCLC-and-high-PD-L1-expression-PEARL.
37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017. www.nejm.org (8 września 2017).
38. Jerusalem G, Chen FL, Spigel D, et al. JAVELIN Solid Tumor: Safety and Clinical Activity of Avelumab (Anti-PD-L1) as First-Line Treatment in Patients with Advanced NSCLC. 17th World Lung Cancer Conference, the Annual Meeting of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Vienna, Austria, December 4–7, 2016.
39. Borghaei H, et al. LBA49 — Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: a randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as a first line. Annals of Oncology. 2017; 28(suppl_5): 605–649, doi: 10.1093/annonc/mdx440.
40. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2012; 30(17): 2046–2054, doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032, indexed in Pubmed: 22547592.
41. Gubens MA, et al. Phase I/II study of pembrolizumab plus ipilimumab as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl; abstr 9027). http://meetinglibrary asco org/record M.A. Gubens Phase I/II study of pembrolizumab plus ipilimumab as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H.J.Clin. Oncol.34, 2016 (suppl; abstr 9027).
42. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. Lancet Oncol. 2017; 18(1): 31–41, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6, indexed in Pubmed: 27932067.
43. Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced NSCLC: 2-yr OS and long-term outcomes from CheckMate 012. J Clin Oncol. 2017; 35, no. 15_suppl. (May 2017) 9093–9093. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9093 (May 2017).
44. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-reports-initial-results-from-the-ongoing-mystic-trial-in-stage-iv-lung-cancer-27072017.html.
45. http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Algorithms.
46. Hanna N, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017; 35, no. 30 (October 2017) 3484–3515. http://ascopubs org/doi/pdf/10 1200/JCO (October 2017).
47. Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 377(9): 849–861, doi: 10.1056/NEJMra1703413, indexed in Pubmed: 28854088.
48. Esencay M, Watson A, Mukherjee K, et al. Biomarker strategy in lung cancer. Nat Rev Drug Discov. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1038/nrd.2017.166, indexed in Pubmed: 28959953.
49. Zyśk R, Krzakowski M, Jassem J, et al. Istotność kliniczna korzyści terapeutycznej w ocenie leków przeciwnowotworowych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015; 11: 1–8.
50. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. Oncotarget. 2017; 8(13): 21903–21917, doi: 10.18632/oncotarget.15746, indexed in Pubmed: 28423535.
51. Roeper J, Lueers A, Netchaeva M, et al. 1359PImpact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ pts: Results of the NOWEL network. Annals of Oncology. 2017; 28(suppl_5), doi: 10.1093/annonc/mdx380.061.
52. Ellis ML, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/03/14/JCO.2013.53.8009.full.pdf+htm.
53. Bonta I, Isac JF, Meiri E. Correlation between tumor mutation burden and response to immunotherapy. J Clinl Oncol. 2017; 35(15): 14579–14579.
54. Chen PL, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. Cancer Discov. 2016; 6(8): 827–837, doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1545, indexed in Pubmed: 27301722.
55. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016; 16(5): 275–287, doi: 10.1038/nrc.2016.36, indexed in Pubmed: 27079802.
56. https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm504540.htm