

Maciej Kawecki

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 167–170. DOI: 10.5603/OCP.2018.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

Durwalumab w leczeniu podtrzymującym po radykalnej chemioradioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania — wyniki analizy wstępnej badania PACIFIC

Wprowadzenie do praktyki klinicznej immunoterapii opartej na inhibitorach punktów kontrolnych zrewolucjonizowało leczenie w przypadku wielu nowotworów litych, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Korzyść z zastosowania immunoterapii dotyczy nie tylko chorych z przerzutami, ale także chorych poddawanych leczeniu uzupełniającemu. Początkowo pozytywne efekty w tym zakresie stwierdzono jedynie po zastosowaniu ipilimumabu po resekcji czerniaka, jednak obecnie kolejne inhibitory punktów kontrolnych udowadniają swoją przydatność również we wczesnych stopniach zaawansowania innych nowotworów. W przypadku NSCLC inhibitory punktów kontrolnych mają znaczenie w pierwszej linii leczenia w wybranej grupie chorych (dotyczy to zarówno monoterapii, jak i skojarzenia z chemioterapią), a także stały się standardem postępowania w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Najnowsze dane dotyczące skuteczności durwalumabu w leczeniu podtrzymującym po zakończonej chemioradioterapii z powodu NSCLC w III stopniu zaawansowania rozszerzają rolę i możliwości immunoterapii w raku płuca.

W dniu 8 września 2017 roku Antonia i wsp. [1] opublikowali w „*New England Journal of Medicine*” wstępne wyniki badania PACIFIC. Jest to randomizowane badanie III fazy z zastosowaniem placebo, oceniające skuteczność durwalumabu [(przeciwciała przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death-ligand 1*)] w leczeniu podtrzymującym po zakończonej radiochemioterapii radykalnej w III stopniu zaawansowania NSCLC u chorych niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego. Chemioradioterapia składała się z przynajmniej dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (zgodnie ze standardem danego ośrodka), podawanej w sekwencji jednoczesnej z radykalną radioterapią do dawki 54–66 Gy. W okresie 1–42 dni po zakończeniu chemioradioterapii łącznie 709 chorych zostało poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia z durwalumabem (10 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 12 miesięcy)

lub do ramienia z placebo podawanym w analogicznym schemacie. Projekt badania zakładał współistnienie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych: czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W analizie wstępnej, dokonanej po medianie obserwacji wynoszącej 14,5 miesiąca, spełniony został jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych, mianowicie mediana PFS w grupie chorych otrzymujących durwalumab osiągnęła 16,8 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 13,0–18,1], w porównaniu z 5,6 miesiąca (95% CI 4,6–7,8) w grupie kontrolnej, co odpowiadało stratyfikowanemu współczynnikowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszącemu 0,52 (95% CI 0,42–0,65; dwustronne $p < 0,001$). Dodatkowo, w grupie otrzymującej durwalumab stwierdzono poprawę zarówno 12-miesięcznego, jak i 18-miesięcznego PFS (odpowiednio: 55,9% i 35,3% oraz 44,2% i 27,0%). Korzyść z zastosowania durwalumabu w zakresie PFS była widoczna we wszystkich analizowanych podgrupach, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 oraz narażenia na dym tytoniowy w przeszłości. Ocena przeżycia całkowitego nie była zaplanowana jako element analizy wstępnej, co uniemożliwia obecnie wyciągnięcie istotnych wniosków w tym zakresie. Drugorzędowy punkt końcowy, czyli mediana czasu do zgonu lub stwierdzenia przerzutów odległych, był istotnie lepszy w grupie otrzymującej durwalumab [23,2 miesiąca (95% CI od 23,2 do nieosiągniętego)] w porównaniu z grupą kontrolną [14,6 miesiąca (95% CI 10,6–18,6)], co odpowiada HR 0,52 (95% CI 0,39–0,69; $p < 0,001$). Leczenie durwalumabem było związane z niższym odsetkiem chorych, u których w trakcie obserwacji stwierdzono obecność przerzutów odległych (w grupach durwalumabu i placebo odpowiednio: 20,4% oraz 32,1%), a także przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (odpowiednio: 5,5% oraz 11,0%). Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu była podobna w obu ramionach badania, przy wyższej częstości zapalenia płuc oraz popromiennego zapalenia płuc w grupie przyjmującej durwalumab.

Odsetek chorych przerywających leczenie ze względu na działania niepożądane był wyższy w ramieniu z durwalumabem. Nie przełożyło się to na wzrost odsetka działań niepożądanych prowadzących do zgonu, który był podobny w obu ramionach badania.

Omawiane wyniki badania PACIFIC stanowią kamień milowy w leczeniu chorych z nieresekcyjnym NSCLC w III stopniu zaawansowania. Mimo braku ostatecznych wyników w zakresie OS znamienne wydłużenie mediany PFS uzasadnia uznanie leczenia podtrzymującego durwa-

lumabem po radykalnej radiochemioterapii za standard postępowania. Co szczególnie istotne, zastosowanie immunoterapii jako leczenia podtrzymującego wiąże się jedynie z niewielkim wzrostem odsetka działań niepożądanych, z których większość poddaje się ewentualnemu leczeniu. Wyzwaniem dla powszechnego wprowadzenia terapii podtrzymującej z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych pozostają wysokie koszty leków, co stanowi istotny problem dla funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej, nawet w krajach uprzemysłowionych.

Nowe możliwości kojarzenia chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie w II linii leczenia chorych na raka pęcherza moczowego — analiza wstępna badania RANGE

Mimo rewolucyjnych zmian w leczeniu II linii chorych na raka pęcherza moczowego, jakie przyniosło wprowadzenie nowoczesnej immunoterapii, rokowanie w większości przypadków pozostaje niepomyślne. Korzyść z zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych odnosi jedynie 10–20% wszystkich chorych. Stosowana w II linii leczenia klasyczna chemioterapia wykazuje ograniczoną aktywność. Dostępne dane dotyczące skuteczności leczenia ukierunkowanego molekularnie są rozczarowujące i wykazują niskie odsetki odpowiedzi po stosowaniu większości badanych cząsteczek. W odróżnieniu od dotychczasowych danych, wyniki badania RANGE otwierają nowe możliwości, dowodząc skuteczności połączenia klasycznej chemioterapii (docetakselu) z leczeniem ukierunkowanym molekularnie [ramucyrumabem — przeciwciałem monoklonalnym blokującym aktywność czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor receptor 2*)] w leczeniu II linii chorych na raka pęcherza moczowego.

W wydaniu „The Lancet” z 18 listopada 2017 roku Petrylak i wsp. [2] opublikowali wstępne wyniki randomizowanego badania III fazy RANGE, porównującego połączenie docetakselu z ramucyrumabem lub z placebo w leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego opornego na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Kryteria włączenia obejmowały, między innymi, progresję nowotworu w trakcie chemioterapii lub w ciągu 14 miesięcy po jej zakończeniu. Dodatkowo, chorzy mogli otrzymywać w przeszłości inhibitory punktów kontrolnych, jeżeli do progresji po ich zastosowaniu doszło w ciągu 24 miesięcy od pierwotnej chemioterapii z użyciem pochodnych platyny. Docetaksel stosowano w standardowej dawce 75 mg/m² (60 mg/m² w populacji azjatyckiej), podawanej co 3 tygodnie z dodatkiem 10 mg/kg mc. ramucyrumabu lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był oceniany przez badaczy czas wolny od progresji (PFS). Drugorzędowy punkt końcowy, czyli przeżycie całkowite (OS), nie został uwzględniony w analizie wstępnej. Badaniem objęto

łącznie 530 chorych (populacja *intention-to-treat*), randomizowanych w stosunku 1:1 do ramienia ramucyrumabu lub placebo. Po medianie obserwacji wynoszącej 5,0 miesięcy [rozstęp ćwiartkowy (IQR, *interquartile range*) 2,3–8,9] badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy — mediana PFS wyniosła 4,07 miesiąca (95% CI 2,96–4,47) w grupie ramucyrumabu w porównaniu z 2,76 miesiąca (95% CI 2,60–2,96) w grupie kontrolnej, co odpowiada HR wynoszącemu 0,757 (95% CI 0,607–0,943; $p = 0,0118$). Podobne wyniki osiągnięto w niezależnej ocenie centralnej [4,04 miesiąca dla ramucyrumabu wobec 2,46 miesiąca dla placebo; HR 0,672 (95% CI 0,536–0,842; $p = 0,0005$]. Odsetek odpowiedzi terapeutycznych w grupie chorych otrzymujących ramucyrumab wyniósł w ocenie badaczy 24,5% (95% CI 18,8–30,3), a w niezależnej ocenie centralnej 22,2% (95% CI 16,7–27,8). Dla porównania, odsetek odpowiedzi w grupie placebo wyniósł 14,0% (95% CI 9,4–18,6) oraz 12,7% (95% CI 8,3–17,1), odpowiednio w ocenie badaczy oraz w ocenie centralnej. W grupie 14 chorych otrzymujących ramucyrumab, którzy w przeszłości byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych, obiektywną odpowiedź zaobserwowano w 5 przypadkach (36%). Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa u chorych otrzymujących ramucyrumab (5,65 miesiąca wobec 4,17 miesiąca). Wyniki oceny jakości życia były podobne w obu grupach, bez różnicy w czasie do istotnego pogorszenia stanu klinicznego (niestratyfikowany HR 0,931; 95% CI 0,701–1,235; $p = 0,61$). Pomiędzy grupami chorych otrzymujących ramucyrumab i placebo nie zaobserwowano różnicy w zakresie częstości działań niepożądanych w stopniu 3. bądź wyższym. U chorych otrzymujących ramucyrumab częściej obserwowano powikłania 1. i 2. stopnia pod postacią krwawień z nosa (14% wobec 5%), nadciśnienia tętniczego (11% wobec 5%), krwinkomoczu (10% wobec 6%) oraz białkomoczu (9% wobec 3%). Poważne działania niepożądane odnotowano u 24% chorych w grupie ramucyrumabu oraz u 20% chorych w grupie placebo. Niemniej, działania

niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w ramieniu ramucyrumabu niż placebo (15% wobec 7%). Ze względu na niedojrzałość danych oraz zaplanowany zakres analizy wstępnej nie oceniano wyników dotyczących OS.

Wyniki badania RANGE zostały opublikowane w dość pechowym momencie. Gdyby były dostępne wcześniej niż 2 lata temu, mogłyby zostać uznane za przełomowe. Obecnie, z uwagi na wprowadzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, można je uznać jedynie za interesujące i stosunkowo trudne do przełożenia na praktykę kliniczną. Ze względu na niewielką liczbę chorych leczonych wcześniej inhibitorami PD-1/PD-L1 w badaniu RANGE trudno jednoznacznie przyjąć połączenie ramucyrumabu z docetakselem jako standard leczenia ratunkowego po niepowodzeniu immunoterapii zastosowanej w II linii leczenia chorych

na raka pęcherza moczowego. Przedstawiona analiza badania RANGE, nieobejmująca wyników przeżycia całkowitego, nie uzasadnia także uznania ramucyrumabu i docetakselu za alternatywę dla obecnego standardu leczenia II linii, pembrolizumabu [3]. Niemniej, połączenie docetakselu z ramucyrumabem stanowi cenną opcję w odniesieniu do dotychczasowych metod leczenia chorych na nawrotowego raka pęcherza moczowego i może zostać uznane za preferowane w stosunku do monoterapii pojedynczym cytostatykiem. Wyniki dalszych badań, w tym wyniki przeżycia całkowitego z badania RANGE, powinny rzucić więcej światła na rolę ramucyrumabu w leczeniu chorych na rozlanego raka pęcherza moczowego. Dane przedkliniczne mocno przemawiają za możliwością połączenia immunoterapii z inhibitorami VEGFR, co może przynieść nową jakość w tym obszarze terapeutycznym.

Czasem mniej znaczy więcej — niekorzystny wpływ kontynuacji leczenia gefitynibem w połączeniu z chemioterapią po progresji w trakcie leczenia gefitynibem w monoterapii

Wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, *tyrosine kinase inhibitors*) do leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z obecnością mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) doprowadziło do istotnej poprawy wyników leczenia, zarówno w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS), jak i przeżycia całkowitego (OS), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Niemniej, odpowiedzi po leczeniu TKIs są zazwyczaj przejściowe, a progresja praktycznie nieunikniona. Wprowadzenie trzeciej generacji inhibitorów EGFR blokujących mutację T790M w genie *EGFR*, która stanowi najczęstszy mechanizm oporności na inhibitory pierwszej i drugiej generacji, istotnie poprawia możliwości terapeutyczne w przypadku progresji [4]. Kwestia, czy ewentualna kontynuacja leczenia inhibitorami EGFR pierwszej generacji w razie progresji może przynieść korzyść kliniczną, została poddana analizie w badaniu IMPRESS, którego wyniki niedawno opublikowano.

W pracy opublikowanej 20 grudnia 2017 roku w „Journal of Clinical Oncology” Mok i wsp. [5] przedstawili końcowe wyniki badania IMPRESS — randomizowanego badania III fazy, porównującego stosowanie gefitynibu (w dawce 250 mg na dobę) lub placebo w grupie chorych na NSCLC z mutacją *EGFR*, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny jako leczenie II linii po progresji w trakcie leczenia TKIs w pierwszym rzucie terapii. Status genu *EGFR* potwierdzano poprzez ocenę krążącego DNA nowotworowego uzyskanego z osocza chorych. Chemioterapia składała się z cisplatyny w dawce 75 mg/m² oraz pemetreksedu

w dawce 500 mg/m², podawanych dożylnie co 3 tygodnie. W badaniu wzięło udział 265 chorych, randomizowanych w stosunku 1:1 do ramienia gefitynibu lub placebo. Zarówno pierwszorzędowy (poprawa w zakresie PFS), jak i drugorzędowy punkt końcowy badania (poprawa OS) nie zostały osiągnięte. Mediana PFS w obu ramionach badania wyniosła 5,4 miesiąca (HR 0,86; 95% CI 0,65–1,13; p = 0,27), co jest zbliżone z wcześniej opublikowanymi wynikami [6]. Co zaskakujące, jak podali autorzy omawianej publikacji, kontynuacja gefitynibu wiązała się z pogorszeniem w zakresie drugorzędowego punktu końcowego; mediana OS w ramieniu gefitynibu wyniosła 13,4 miesiąca przy medianie 19,5 miesiąca w ramieniu placebo, co odpowiada HR wynoszącemu 1,44 (95% CI 1,07–1,94; p = 0,016). Efekt ten był widoczny we wszystkich analizowanych podgrupach. Niekorzystny wpływ gefitynibu był istotny statystycznie w grupie chorych ze stwierdzoną mutacją T790M (HR 1,49; 95% CI 1,02–2,21; p = 0,0432), ale nie w grupie chorych bez mutacji T790M (HR 1,15; 95% CI 0,68–1,94; p = 0,6093). Zaobserwowano także trend w kierunku poprawy mediany PFS, związany z zastosowaniem gefitynibu w grupie chorych bez mutacji T790M, ale nie osiągnął on progu istotności statystycznej [6,7 miesiąca w grupie gefitynibu względem 5,4 miesiąca w grupie placebo, przy HR 0,67 (95% CI 0,43–1,03; p = 0,0745)].

Badanie IMPRESS, mimo negatywnych wyników, dostarcza cennych danych w zakresie mechanizmów molekularnych związanych z nabytą opornością na inhibitory EGFR. Wyraźnie gorsze rezultaty w zakresie OS w grupie chorych kontynuujących przyjmowanie gefitynibu po pierwszej progresji w trakcie leczenia TKIs obaliły

mit o konieczności utrzymywania ciągłej blokady EGFR, nawet w wypadku progresji. Dodatkowo, uwzględniając dane wiążące gefitynib z gorszymi wynikami zwłaszcza w grupie chorych z obecną mutacją T790M, można przypuszczać, że kontynuacja leczenia gefitynibem przy obecności mutacji T790M może prowadzić do aktywacji istotnych szlaków sygnałowych (związanych bądź niezwią-

zanych z mutacją T790M), co w konsekwencji skutkuje nasileniem proliferacji i promocją przeżycia komórki nowotworowej. Na szczęście, dostępny obecnie ozymer-tynib, będący skutecznym inhibitorem mutacji T790M, umożliwia skuteczną kontrolę nowotworu w tej grupie pacjentów i stanowi obecnie standard leczenia chorych na NSCLC z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*.

Nowe możliwości leczenia raka wątrobowokomórkowego — radioembolizacja jako opcja dla chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) w pośrednim oraz późnym stopniu zaawansowania wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Mimo że chemoembolizacja przez tętniczą (TACE, *transarterial chemoembolization*) oferuje możliwość wyleczenia nawet w pośrednim stadium zaawansowania, u większości chorych korzyść kliniczna utrzymuje się jedynie czasowo. Wprowadzenie sorafenibu, inhibitora kinaz tyrozynowych związanych z VEGFR, PDGFR (płytkowym czynnikiem wzrostu; *platelet-derived growth factor receptors*) oraz kinaz z rodziny Raf, poprawiło wyniki leczenia chorych na HCC w zaawansowanym stadium. Mimo nowych opcji terapeutycznych, takich jak stosowanie innego przedstawiciela inhibitorów kinaz tyrozynowych, lenwatynibu [7], sorafenib może zostać uznany za standard postępowania w tej grupie chorych. Ze względu na niekorzystne rokowanie u chorych na HCC innowacyjne metody leczenia są w tej grupie więcej niż pożądane. Z tej perspektywy nowe dane porównujące sorafenib z radioembolizacją (SIRT, *selective internal radiotherapy*) stanowią cenny dodatek w tym obszarze.

W wydaniu „The Lancet Oncology” z grudnia 2017 roku Vilgrain i wsp. [8] opublikowali wyniki badania SARAH, otwartego, randomizowanego badania III fazy, porównującego sorafenib z SIRT w leczeniu chorych na HCC w pośrednim stopniu zaawansowania z progresją po TACE lub chorych w wyjściowo zaawansowanym stadium, bez przerzutów odległych. Sorafenib stosowano w standardowej dawce (800 mg dziennie w 2 równych dawkach), natomiast procedura SIRT składała się z dwuetapowego zabiegu naczyniowego z dotętnicznym podaniem mikrosfer pokrytych ^{90}Y . Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały, między innymi, czas wolny od progresji (PFS) oraz czas do progresji w obrębie wątroby i poza wątrobą. Łącznie 467 chorych poddano randomizacji do obu badanych ramion w stosunku 1:1. W ramieniu SIRT blisko 22% chorych nie otrzymało całości zaplanowanego leczenia, głównie z powodu przeszkód anatomicznych, natomiast około 37% wymagało zastosowania więcej niż jednej procedury SIRT. Mediana OS w populacji *intention-to-treat* osiągnęła 8,0 miesiące (95% CI 6,7–9,9) w ramieniu

SIRT oraz 9,9 miesiąca (95% CI 8,7–11,4) w ramieniu sorafenibu, co odpowiadało HR wynoszącemu 1,15 (95% CI 0,94–1,41; $p = 0,18$). W analizie *per-protocol* mediana OS była podobna w obu ocenianych ramionach (9,9 miesiąca w grupie SIRT oraz 9,9 miesiąca w grupie sorafenibu; HR 0,99; 95% CI 0,79–1,24). W analizie *intention-to-treat* oraz w analizie *per protocol* wyniki były zbliżone we wszystkich analizowanych podgrupach. Także mediana PFS w analizie *intention-to-treat* była podobna w obu ramionach i wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI 3,8–4,6) w ramieniu SIRT oraz 3,7 miesiąca (95% CI 3,3–5,4) w ramieniu sorafenibu (HR 1,03; 95% CI 0,85–1,25; $p = 0,76$). Dodatkowo, procedura SIRT była związana z niższym kumulacyjnym ryzykiem progresji w obrębie wątroby jako pierwszego zdarzenia ($p = 0,0143$) oraz wyższym kumulacyjnym ryzykiem progresji poza wątrobą jako pierwszego zdarzenia ($p = 0,0265$). W analizie bezpieczeństwa zaobserwowano niższy odsetek działań niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu SIRT (dowolny stopień u 77% chorych, stopień 3 i/lub gorszy u 41% chorych) niż w ramieniu z sorafenibem (dowolny stopień u 94% chorych, stopień 3 i/lub gorszy u 63% chorych). Niemniej, liczba zgonów związanych z leczeniem była wyższa w grupie SIRT niż w grupie sorafenibu (odpowiednio: 19 przypadków wobec 12 przypadków). Podskala ogólnego stanu zdrowia, będąca składową oceny jakości życia, była istotnie lepsza w grupie chorych otrzymujących SIRT (efekt grupowy $p = 0,0048$).

Na podstawie wyników badania SARAH SIRT może zostać uznana za jedną z możliwych opcji w leczeniu chorych na HCC ograniczonego do wątroby, którzy nie kwalifikują się do próby leczenia radykalnego lub u których wystąpiła progresja po TACE. Podobne wyniki uzyskane w grupie chorych z Azji i krajów rejonu Pacyfiku dodatkowo potwierdzają rolę SIRT w leczeniu zaawansowanego HCC [9]. Niestety, SIRT jest procedurą kosztochłonną oraz wysoce skomplikowaną, która wymaga dużego doświadczenia oraz — zwłaszcza w początkowym etapie — regularnej superwizji. Konieczność ścisłego nadzoru wynika także z rezultatów badania SARAH: chociaż SIRT wiązała się z mniejszym odsetkiem działań niepożądanych związanych z leczeniem

w stopniu 3. i gorszym, to jednak liczba zgonów związanych z leczeniem była wyższa w grupie SIRT niż w grupie sorafenibu. Niemniej, SIRT stanowi cenną opcję wśród

dotychczasowych metod leczenia i może wnieść istotny wkład w stopniową poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego HCC.

Piśmiennictwo

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937), indexed in Pubmed: [28885881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/).
2. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. RANGE study investigators. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10109): 2266–2277, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32365-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32365-6), indexed in Pubmed: [28916371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916371/).
3. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(11): 1015–1026, doi: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683), indexed in Pubmed: [28212060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/).
4. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7): 629–640, doi: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674), indexed in Pubmed: [27959700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/).
5. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol*. 2017; 35(36): 4027–4034, doi: [10.1200/JCO.2017.73.9250](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.9250), indexed in Pubmed: [28968167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968167/).
6. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8): 990–998, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)00121-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00121-7), indexed in Pubmed: [26159065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159065/).
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1), indexed in Pubmed: [29433850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433850/).
8. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18: 1624–1636.
9. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018 [Epub ahead of print]: JCO2017760892, doi: [10.1200/JCO.2017.76.0892](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0892), indexed in Pubmed: [29498924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498924/).