

**Robert Kieszko**

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Skuteczna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u niepalącej tytoniu pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego gruczolowego raka płuca

An effective response to pembrolizumab in a non-smoking patient with advanced lung adenocarcinoma

## Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Robert Kieszko  
 Klinika Pneumonologii, Onkologii  
 i Alergologii,  
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
 ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin  
 tel.: +48 (81) 724 44 31  
 e-mail: robert.kieszko@hotmail.com

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

## STRESZCZENIE

Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże PD-1 i blokuje jego interakcję z PD-L1 i PD-L2. Obecny standardem leczenia pierwszej linii zaawansowanego niedrobnomórkowego raka płuca z nieobecnością molekularnych czynników predykcyjnych, przy obecności ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ , jest terapia pembrolizumabem. Największymi beneficjentami immunoterapii są pacjenci palący tytoń lub byli palacze. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczolowym płuca, nigdy nie palącej tytoniu, bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR*, bez rearanżacji genu *ALK*, z ekspresją PD-L1 = 50%, z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem.

**Słowa kluczowe:** rak gruczolowy płuc, palenie tytoniu, immunoterapia, pembrolizumab

## ABSTRACT

Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. The current standard of first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer in the absence of molecular predictive factors with PD-L1 expression  $\geq 50\%$  is pembrolizumab. Patients who smoke or ex-smokers are the largest beneficiaries of immunotherapy. We present a case report about a patient with advanced adenocarcinoma of the lung, never smoking, without the presence of activating mutations in the *EGFR* gene, without *ALK* gene rearrangement, with PD-L1 expression = 50%, with a very good response to pembrolizumab treatment.

**Key words:** lung adenocarcinoma, smoking, immunotherapy, pembrolizumab

## Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ponad 22 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. W 2017 roku w Polsce na raka płuca zachorowało 8297 kobiet i 13 798 mężczyzn. Rak gruczolowy stanowi w Polsce około 40% rozpoznanych histopatologicznie raka płuca i jego częstość występowania wzrasta. Rak ten może wy-

stępować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet [1].

Największym postępowaniem onkologii pulmonologicznej w ostatnich latach było wprowadzenie do leczenia zaawansowanego niedrobnomórkowego raka płuca (NDRP) inhibitorów punktów kontroli immunologicznej prowadzących do przerwania sygnalizacji pomiędzy receptorem programowanej śmierci (PD-1, *programmed death 1*) i jego ligandami PD-L1 i PD-L2, co z kolei

przywraca rozpoznawanie nowotworu przez układ odpornościowy. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże PD-1 i blokuje jego interakcję z PD-L1 i PD-L2. W badaniu KEYNOTE-001 wykazano wyższą skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w porównaniu z chemioterapią. Wtedy zauważono, że pacjenci z ekspresją PD-L1 obejmującą 50% i więcej komórek nowotworowych charakteryzowali się wyższym całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i medianą czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z pacjentami z niższą ekspresją PD-L1 lub z brakiem ekspresji PD-L1. Wyniki badania KEYNOTE-001 spowodowały przyspieszenie rejestracji pembrolizumabu przez *Food and Drug Administration (FDA)* do leczenia chorych z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  [2]. Wyniki badania I fazy KEYNOTE-001 zostały zweryfikowane w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy KEYNOTE-024, na podstawie którego stwierdzono, że pembrolizumab istotnie poprawił mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i OS w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genu *ALK* [3].

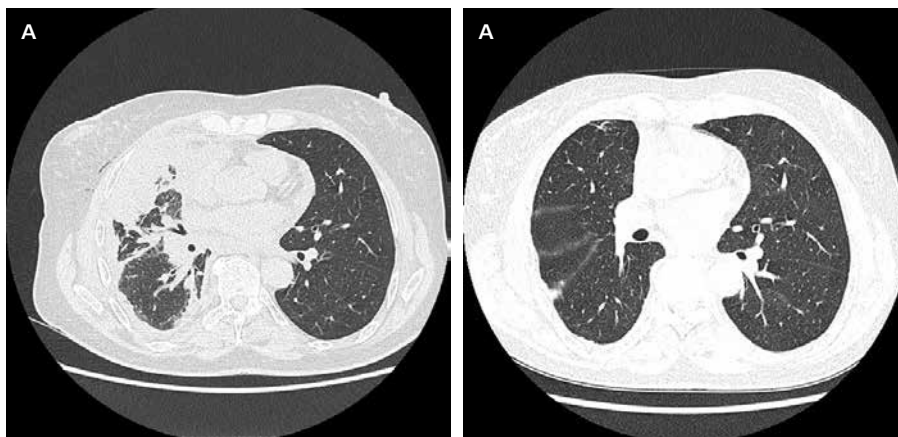
Obecnym standardem leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP z negatywnymi molekularnymi czynnikami predykcyjnymi przy obecności jakiegokolwiek ekspresji PD-L1 jest zastosowanie dwulekowej chemioterapii, opartej na pochodnych platyny, w połączeniu z immunoterapią [4, 5]. Tego rodzaju leczenie nie jest jeszcze refundowane w Polsce. Jednak u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  monoterapia pembrolizumabem pozostaje standardem leczenia w pierwszej linii na podstawie podobnych wyników PFS i OS u leczonych tylko pembrolizumabem i u leczonych połączeniem immunoterapii z chemioterapią dwulekową [6].

Palenie tytoniu jest czynnikiem, który jest związany dodatnio z dobrą odpowiedzią na immunoterapię. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca prawego, nigdy niepalącej tytoniu, bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR*, bez rearanżacji genu *ALK*, z ekspresją PD-L1 = 50%, z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem.

## Opis przypadku

W październiku 2019 roku 62-letnia pacjentka zgłosiła się na Oddział Pulmonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca prawego z przerzutami do

opłucnej ściennej w celu podjęcia leczenia. Od sierpnia 2019 roku pacjentka zgłaszała narastającą duszność wysiłkową. Ambulatoryjnie wykonane zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej ujawniło rozległe zmiany naciekowe w płucu prawym i płyn w prawej jamie opłucnowej. W szpitalu rejonowym pacjentka miała wykonaną torakocentezę, którą kilkakrotnie powtarzano z powodu dynamicznie narastającego płynu. Rozpoznano przerzutowego raka gruczołowego płuc we wrześniu 2019 roku na podstawie oceny wycinków z opłucnej ściennej pobranych podczas wideotorakoskopii prawostronnej z pobraniem wycinków z opłucnej ściennej i pleurodezą chemiczną talkiem. Po stwierdzeniu obecności raka gruczołowego materiał z opłucnej poddano ocenie obecności czynników predykcyjnych. Nie stwierdzono obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, natomiast stwierdzono obecność ekspresji PD-L1 w 50% komórek nowotworowych. W momencie przyjęcia do kliniki stan sprawności (SP, *performance status*) pacjentki wynosił 1 według skali ECOG/WHO. Pacjentka zgłaszała obecność duszności wysiłkowej i bólu klatki piersiowej w 4. stopniu nasilenia w 10-stopniowej skali. Pacjentka nigdy nie paliła papierosów, nie była też palaczką bierną. Chora negowała też narażenie zawodowe na czynniki toksyczne. Była leczona ambulatoryjnie z powodu nadciśnienia tętniczego. Podczas pobytu na oddziale wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i głowy. W badaniu TK stwierdzono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej w warstwie do 30 mm nadprzeponowo, pogrubienie blaszek opłucnej ze zwapnieniami i/lub złogami talku. W mięszu płuca prawego obecne były rozległe zągęszczenia i konsolidacje mięszowe łączące się ze zmianą naciekowo węzłową wnęki prawej (ryc. 1A). W śródpiersiu były widoczne powiększone węzły chłonne śródpiersiowe, w tym pakiet węzłowy podostrogowy 20 × 31 mm średnicy, węzły przytchawicze dolne prawe 18 × 26 mm, węzeł przedostrogowy 16 × 19 mm. Narządy jamy brzusznej nie wykazywały istotnej patologii. Struktury kostne bez ewidentnych zmian typowych dla przerzutów. Nie stwierdzono istotnych zmian w obrazie TK głowy. Zaawansowanie zmiany według klasyfikacji TNM raka płuca — T4N2M1b. Pacjentka spełniła kryteria kwalifikacyjne do włączenia do programu lekowego NFZ: leczenie pierwszej linii pembrolizumabem (załącznik B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34]). Wybrane kliniczne kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem u opisywanej chorej były następujące: zaawansowany rak gruczołowy, PS-1 według skali ECOG/WHO, ekspresja PD-L1  $\geq 50\%$ , wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*, w TK głowy brak objawów przerzutów do centralnego układu nerwowego, nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby.



Rycina 1A, B. Odpowiedź po 5 cyklach leczenia pembrolizumabem. Zmniejszenie wymiarów nacieku nowotworowego (A — październik 2019 r., B — styczeń 2020 r.)

W dniu 11.10.2019 roku pacjentka otrzymała pembrolizumab w dawce 200 mg w 100 ml 0,9% NaCl podanej w ciągu 30 minut. Kolejne podania leku odbywały się w cyklach 3-tygodniowych. Po 5. cyklu leczenia w dniu 13.01.2020 roku dokonano oceny klinicznej i obrazowej. Pacjentka bez duszności wysiłkowej, bez dolegliwości bólowych klatki piersiowej, PS-0. Tolerancja leczenia pembrolizumabem była dobra, objawem ubocznym stosowanego leczenia była obecność świądu skóry w I stopniu nasilenia według wspólnych kryteriów toksyczności (CTC, *Common Toxicity Criteria*). Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych, w tym poziomy TSH, FT3 i FT4, były w granicach normy laboratoryjnej. W TK klatki piersiowej wykonanej po 5 cyklach leczenia patologiczna zmiana naciekowo-węzłowa wnęki prawej uległa wyraźnej częściowej regresji do wielkości około 16 × 12 mm. Wyraźnej regresji uległy również obszary konsolidacji mięszu płuca prawego z pozostawieniem wąskich obszarów głównie w lokalizacji podopłucnowej w partiach dolnych (ryc. 1B). Płyn w prawej jamie opłucnowej uległ wyraźnej resorpcji z pozostawieniem 13 mm warstwy u podstawy płuca. Poza tym widoczna była częściowa regresja wielkości większości węzłów chłonnych śródpiersiowych, na przykład przytchawicze dolne prawe do 15 × 8 mm, konglomerat podostrogowy do 15 × 22 mm. W podsumowaniu badania stwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*) według radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* — RECIST 1.1). Kolejną ocenę obrazową wykonano po 9. cyklu leczenia w dniu 01.04.2020 roku. W ocenie TK klatki piersiowej utrzymuje się częściowa odpowiedź: konglomerat węzłów chłonnych podostrogowych uległ dalszemu zmniejszeniu do wielkości 14 × 18 mm, węzły przytchawicze dolne zmniejszyły się do wielkości 8 × 15 mm. Utrzymuje się również poprawa kliniczna i prawidłowe parametry badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia nie wystąpiły nowe działania niepożą-

dane. Świąd skóry jest kontrolowany poprzez stosowanie emolientów. Wobec dobrej odpowiedzi klinicznej i w badaniach obrazowych od 9. cyklu leczenia zdecydowano o podawaniu pembrolizumabu w dawce 400 mg dożylnie co 6 tygodni. Kolejną ocenę obrazową zaplanowano w dniu 24.06.2020 roku.

## Dyskusja

Nie wszystkie cechy kliniczne opisanej chorej są typowe dla populacji pacjentów odpowiadających na immunoterapię. Metaanaliza randomizowanych i kontrolowanych badań dotyczących wpływu immunoterapii na PFS i OS w zależności od palenia tytoniu przez chorych na zaawansowanego NDRP wskazuje, że niepalący nie odnoszą istotnej statystycznie korzyści z immunoterapii w porównaniu z chemioterapią [7].

U niepalących pacjentów z rakiem gruczołowym płuca występują zwykle pojedyncze mutacje aktywujące, które często mają charakter rokowniczy i predykcyjny. Na przestrzeni ostatnich lat odsetek takich pacjentów, u których wykrywa się onkogenne zaburzenia molekularne, wzrasta i obecnie sięga 80–90% [8]. Najczęściej identyfikowanymi pojedynczymi mutacjami aktywującymi u niepalących pacjentów z NDRP diagnozowanych w *Cancer Centre* w Toronto były mutacje genów *EGFR* (52,2%), a następnie *ALK* (rearanżacja) (7,5%), *KRAS* (2,3%), *TP53* (1,3%), *ERBB2* (1%), *BRAF* (0,4%), *PIK3CA* (0,4%), *SMAD4* (0,4%), *CTNBN1* (0,2%), *AKT1* (0,2%) i *NRAS* (0,2%) [9]. U 8% pacjentów występowało kilka mutacji, a u 25,8% chorych nie wykryto żadnej mutacji. Najczęstsze mutacje aktywujące u niepalących pacjentów z rakiem gruczołowym płuca leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu w Zurychu to mutacje lub rearanżacje genów *EGFR* (58,7%), a dalej *ALK* (12,3%), *TP53* (5,8%), *MET* (5,8%), *KRAS* (4,3%),

*ERBB2* (4,3%), *PIK3CA* (2,9%), *BRAF* (2,2%), *ROS1* (1,4%), *RET* (1,4%) [10].

Ekspresja PD-L1 jest głównym czynnikiem predykcynym brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu pembrolizumabem zaawansowanego raka gruczołowego. Nie zawsze jednak wysoka ekspresja PD-L1 koreluje z odpowiedzią na immunoterapię. Ekspresja PD-L1 może zależeć od fenotypu molekularnego guza oraz charakteru i lokalizacji zmiany nowotworowej, z której pobrano materiał do badania. Istotnie niższą ekspresję PD-L1 obserwowano w materiałach ze zmiany pierwotnej niż w próbkach ze zmian przerzutowych. Najwyższą ekspresję PD-L1 stwierdzano w materiale z węzłów chłonnych, najniższe ekspresję PD-L1 znajdowano w biopsjach kości. Obecność mutacji genów *KRAS*, *TP53* i *MET* koreluje dodatnio z wysoką ekspresją PD-L1, natomiast obecność mutacji genu *EGFR* istotnie jest związana z brakiem ekspresji PD-L1 [11].

Leczenie immunoterapią pacjentów z rakiem gruczołowym z obecnością mutacji aktywujących zwykle nie przynosi satysfakcjonujących rezultatów, ale są pewne wyjątki od tej reguły. U pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genach *BRAF-V600*, *BRAF-non-V600*, *HER2*, *MET* i translokacją *RET*, leczonych immunoterapią anty PD-L1 w drugiej linii leczenia, ORR wynosił kolejno 26%, 35%, 27%, 36% i 38%. Mediana OS u pacjentów bez ekspresji PD-L1 wyniosła 11,7 miesiąca (95% CI: 4,1 — NR), a u chorych z obecnością ekspresji 35,8 miesiąca (95% CI: 9,0–35,2). Wyniki te są zbliżone do osiągniętych w nieselekcjonowanych grupach pacjentów [12].

Obciążenie komórek nowotworowych mutacjami somatycznymi (TMB, *tumor mutational burden*) jest drugim obok ekspresji PD-L1 czynnikiem predykcynym dla immunoterapii w różnych typach nowotworów. Palenie tytoniu jest jednym z czynników, które wpływają na wysoki poziom TMB. W wyniku kumulacji licznych mutacji powstałych na skutek palenia na powierzchni i wewnątrz komórek nowotworowych pojawiają się antygeny specyficzne dla raka, tak zwane neoantygeny, które mogą uwrażliwiać je na immunoterapię [13]. Wysoki poziom TMB koreluje dodatnio z obecnością mutacji w genie *TP53*, natomiast obserwuje się ujemną zależność pomiędzy poziomem TMB a obecnością mutacji genu *EGFR*. Wysoki poziom TMB, poza związkiem z paleniem tytoniu, jest również powiązany dodatnio z obecnością raka płaskonabłonkowego i płcią męską [14]. Raki gruczołowe płuc osób niepalących z obecnością mutacji aktywujących charakteryzują się niższym TMB niż gruczolakoraki płuc pacjentów palących. Mikrośrodowisko guza w przypadku raka płuca z obecnością mutacji aktywujących charakteryzuje się niskim stopniem infiltracji guza poprzez limfocyty CD8+ (TIL, *tumor-infiltrating lymphocytes*). Zarówno niski poziom TMB, jak i niski poziom TIL oraz obecność

mutacji aktywujących są związane z ograniczoną skutecznością immunoterapii [15].

W patogenezie raka gruczołowego płuca mogą odgrywać rolę zaburzenia różnych ścieżek molekularnych. Pewien odsetek raków płuca może powstać na drodze niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite instability-high*) wynikającej z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (*dMMR, deficiencies in DNA mismatch repair*). Dane dotyczące rozpowszechnienia MSI-H wśród NDRP są sprzeczne, a kliniczne znaczenie MSI-H jest w dużej mierze nieznane. W populacji 480 niemieckich pacjentów z gruczołowym rakiem płuca MSI-H wykryto w 4 (0,8%) przypadkach [16]. Wyniki badań nad sposobami leczenia chorych na różne guzy lite z potwierdzoną obecnością MSI-H wskazują na skuteczność w takich przypadkach immunoterapii pembrolizumabem [17].

W 2019 roku ukazała się aktualizacja wyników badania KEYNOTE-024 w zakresie OS i tolerancji leczenia [18]. Do badania włączono 305 chorych, spośród których tylko 24 nigdy nie paliło tytoniu. Mediana OS dla pacjentów z ramienia z pembrolizumabem wyniosła 30,0 miesiąca (95% CI, 18,3 do NR), a w ramieniu z chemioterapią — 14,2 miesiąca (95% CI, 9,8–19,0) (HR, 0,63; 95% CI, 0,47–0,86; P = 0,002). Wszystkie oceniane podgrupy z ramienia z pembrolizumabem odniosły korzyść w zakresie OS w porównaniu z podgrupami z ramienia z chemioterapią. Jednak większą korzyść w zakresie OS odnieśli byli palacze (HR 0,59; 95% CI, 0,41–0,85) niż niepalący (HR 0,90; 95% CI, 0,11–7,95). Najczęściej występującymi objawami ubocznymi w grupie leczonej pembrolizumabem były biegunka (16,2%) i męczliwość (14,3%). Wystąpienie świądu odnotowało u 11,7% pacjentów leczonych pembrolizumabem. W 2019 roku opublikowano także uaktualnione wyniki w zakresie 5-letniego OS pacjentów leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-001 [19]. Spośród 550 chorych włączonych do badania 136 nigdy nie paliło tytoniu. Szacowany 5-letni OS osiągnęło 23,2% pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii i 15,5% leczonych pembrolizumabem w drugiej linii leczenia. U pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%, 5-letni OS osiągnęło 29,6% leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii i 25,0% w drugiej linii. Mediana OS dla byłych palaczy i palących pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI, 16,7–32,3), a dla pacjentów niepalących 28,4 miesiąca (95% CI, 16,2–59,8).

Zaktualizowane wyniki badań KEYNOTE-001 i -024 pokazują, że uzyskanie dobrej odpowiedzi na immunoterapię pembrolizumabem u nigdy niepalących tytoniu pacjentów nie jest wyjątkowe. W przypadku wystąpienia u opisanej chorej progresji jest planowane wykonanie badania w kierunku obecności mutacji aktywujących przy zastosowaniu technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*).

## Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl>
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2018–2028.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1823–1833.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078–2092.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2040–2051.
6. Lisberg A, Garon EB. Does platinum-based chemotherapy still have a role in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer? *J Clin Oncol.* 2019; 37: 529–536.
7. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 93149–93155.
8. Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers: the East Asian experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7: 450–463.
9. Grosse C, Soltermann A, Rechsteiner M, et al. Oncogenic driver mutations in Swiss never smoker patients with lung adenocarcinoma and correlation with clinicopathologic characteristics and outcome. *PLoS One.* 2019; 14: e 0220691.
10. Korpanty GJ, Kamel-Reid S, Pintilie M, et al. Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre. *Oncotarget.* 2018; 9: 22559–22570.
11. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol.* 2020; 31: 599–608.
12. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 628–636.
13. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Tumor mutational burden in non-small cell lung cancer-the pathologist's point of view. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7: 716–721.
14. Willis C, Fiander M, Tran D, et al. Tumor mutational burden in lung cancer: a systematic literature review. *Oncotarget.* 2019; 10: 6604–6622.
15. Anagnostou V, Niknafs N, Marrone K, et al. Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer. *Nat Cancer.* 2020; 1: 99–111.
16. Warth A, Körner S, Penzel R, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Arch.* 2016; 468: 313–319.
17. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357: 409–413.
18. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 537–546.
19. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2518–2527.