VIA MEDICA

PRACA PRZEGLĄDOWA

Katarzyna Schab, Tomasz Kubiatowski

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Miejsce nintedanibu w terapii zaawansowanego raka gruczołowego płuc — wyniki badań klinicznych i praktyczne aspekty postępowania

Nintedanib in the therapy of advanced lung adenocarcinoma — clincal trials and practice recommendations

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Tomasz Kubiatowski

Oddział Onkologii Klinicznej

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

e-mail: tkubiatowski@cozl.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych w populacji ogólnej osób dorosłych w Polsce i charakteryzuje się wysokimi współczynnikami umieralności. Mimo dostępu do nowoczesnych metod leczenia systemowego, część pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca wciąż wymaga standardowej chemioterapii jako leczenia pierwszego rzutu. Założenia programu lekowego w Polsce oraz międzynarodowe rekomendacje wskazują na zasadność stosowania w drugiej linii zarówno immunoterapii, jak i nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem. Jednocześnie żadna z powyższych opcji terapeutycznych nie jest w Polsce dostępna w trzeciej linii terapii, co wyklucza ich sekwencyjne zastosowanie i wymusza staranny dobór chorych do określonej formy leczenia.

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem trzech receptorowych kinaz tyrozynowych regulujących procesy angiogenezy w guzie nowotworowym, a dołączenie leku do docetakselu w drugiej linii skutkowało w badaniu III fazy istotnym wydłużeniem wskaźników przeżycia, zwłaszcza w grupie chorych o złym rokowaniu. Oprócz rejestracji do stosowania w powyższej sytuacji klinicznej, lek znalazł także miejsce w europejskich i światowych zaleceniach w trzeciej linii terapii paliatywnej NDRP. W niniejszej pracy przedstawiono krótką charakterystykę nintedanibu i najistotniejsze badania kliniczne z jego udziałem, które mogą stanowić cenną wskazówkę dla podejmowania najlepszych decyzji w codziennej praktyce leczenia zaawansowanego gruczolakoraka płuca.

Słowa kluczowe: nintedanib, niedrobnokomórkowy rak płuca, terapia antyangiogenna

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most common cancers and leading cause of cancer deaths in adults in Poland. Despite several modern systemic therapies are available in the disease, some patients with advanced lung adenocarcinoma still demand standard chemotherapy as the first-line treatment. There are two therapeutic options for advanced lung adenocarcinoma after progression on platinum-based chemotherapy: immune checkpoint inhibitors and nintedanib plus docetaxel. However, none of these schedules can be used in the third-line therapy in Poland, what results in a need for a diligent patients' selection to a particular therapeutic strategy.

Nintedanib is a small-molecule tyrosine kinase inhibitor involved in a blocade of tumor angiogenesis. In randomized phase III trial treatment with nintedanib and docetaxel led to a significant improvement in survival rates, particularly in a subgroup of patients with rapid progression and thus especially poor prognosis. Nintedanib is also included in all international recommendations as a third-line therapeutic option in advanced lung adenocarcinoma. In current paper we present a brief characteristics of nintedanib and main clinical trials, that can provide a valuable tip for optimal decision-making in the practice of advanced lung adenocarcinoma.

Key words: nintedanib, non-small cell lung cancer, antiangiogenic therapy

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz drugim, po raku piersi, najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce. Jednocześnie od kilku lat zajmuje on pierwsze miejsce pod względem umieralności u obu płci, rocznie prowadząc do zgonu u około 22 tysięcy osób w Polsce i blisko 1,7 miliona ludzi na świecie. Osiemdziesiąt pięć procent diagnozowanych przypadków stanowi rak niedrobnokomórkowy płuca, najczęściej (u ok. 40% chorych) o podtypie gruczołowym. Niestety, u większości chorych nowotwór ten jest rozpoznawany w stadium zaawansowania miejscowego (III) lub uogólnienia choroby (IV), czym można tłumaczyć obserwowane niskie odsetki 5-letnich przeżyć. Rozwój biologii molekularnej oraz opisanie szeregu mutacji kluczowych dla procesu transformacji nowotworowej pozwoliły na zastosowanie u wybranych chorych leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii opartej na przeciwciałach blokujących immunologiczne punkty kontrolne (PD-1, PD-L1 czy też CTLA-4), które niewątpliwie przyczyniły się do oprawy efektów leczenia. U większości standardem postępowania w pierwszej linii leczenia pozostaje jednak wciąż chemioterapia oparta na pochodnych platyny umożliwiająca uzyskanie korzyści klinicznej u około 70% chorych. Zastosowanie chemioterapii nie prowadzi jednak do wyleczenia, stąd też większość chorych doświadczając progresji choroby nowotworowej, wymaga zastosowania terapii kolejnych linii [1, 2]. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wykazały jednoznaczną korzyść kliniczną z zastosowania w drugiej linii leczenia monoterapii niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem, jak również skojarzenia leków antyangiogennych (nintedanib, ramucirumab, bewacyzumab) ze standardową chemioterapią.

Nintedanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy zarejestrowanym do leczenia chorych z rozpoznanym zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie gruczołowym po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. W badaniu rejestracyjnym stosowanie nintedanibu z docetakselem prowadziło, w porównaniu z leczeniem docetakselem w monoterapii, do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów z NDRP, a także czasu przeżycia całkowitego u chorych z podtypem gruczołowym. Korzyść ta była obserwowana przede wszystkim u pacjentów o szczególnie złym rokowaniu, tj. u chorych z szybką progresją po pierwszej linii chemioterapii oraz dużym zaawansowaniem klinicznym procesu nowotworowego.

Charakterystyka farmakologiczna nintedanibu

Mechanizm działania nintedanibu polega na znoszeniu aktywności kinazy tyrozynowej receptorów VEGFR 1-3, FGFR 1-3 oraz PDGFR a/b. Jest to wynikiem blokowania przez cząsteczkę leku miejsca wiązania ATP w domenie wewnątrzkomórkowej receptora, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania przekazywania sygnału z pobudzonego receptora do białek efektorowych w komórce [3]. Jak wykazano w licznych badaniach, blokując funkcję receptorów wiążących FGF, VEGF czy też PDGF, nintedanib wpływa na proliferację i migrację fibroblastów w tkance płucnej [4, 5] oraz hamuje proliferację komórek endotelium, perycytów i komórek mięśni gładkich. Prowadzi to do zahamowania wytwarzania naczyń krwionośnych w obrębie guza, czego skutkiem jest nasilenie apoptozy komórkowej [6]. Nintedanib blokuje także aktywność białka RET, FLT3 oraz białek rodziny Src, chociaż ostateczne konsekwencje kliniczne tego zjawiska dla przebiegu raka płuca nie są w pełni poznane [7]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że oprócz działania antyangiogennego nintedanib hamuje włóknienie i zmniejsza całkowitą ilość kolagenu w tkance płucnej, co stanowiło podstawę dla jego zastosowania (Ofev®) w leczeniu chorych z samoistnym włóknieniem płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) [5]. Jak wykazano w modelu zwierzęcym, zastosowanie nintedanibu prowadziło do wystąpienia w tkance płucnej efektu przeciwzapalnego przejawiającego się zmniejszeniem stężenia neutrofilów, limfocytów i cytokin prozapalnych w płynie oskrzelowym [5].

Nintedanib jest lekiem doustnym, przyjmowanym w dawce 200 mg dwa razy dziennie od drugiego dnia każdego 21-dniowego kursu, w skojarzeniu z chemioterapią docetakselem w dawce 75 mg/m^2 powierzchni ciała podawanym w 1. dniu cyklu. Najwyższe stężenie w osoczu nintedanib osiąga po około 2–4 godzinach po podaniu doustnym, a czas półtrwania leku w osoczu wynosi 10–15 godzin [7]. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie drogą procesów hydrolizy i glukuronizacji, zaś produkty rozpadu są wydalane głównie z kałem, jedynie w marginalnym stopniu także drogą nerkową (< 1%). Stąd też powinien być szczególnie ostrożnie stosowany u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby. Farmakokinetyka leku nie zależy natomiast od funkcji nerek, płci, wieku, palenia tytoniu czy też pochodzenia etnicznego. Prawdopodobieństwo interakcji lekowych z udziałem nintedanibu ocenia się na podstawie badań przedklinicznych jako niewielkie. Pewne ryzyko wiąże się jedynie z łączeniem terapii nintedanibem z lekami modulującymi funkcję P-glikoproteiny [7].

Badania kliniczne z udziałem nintedanibu

Celem badania pierwszej fazy było określenie maksymalnej tolerowanej dawki, bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego nintedanibu u ludzi [3]. Do badania włączano chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów

(m.in. raka jelita grubego, trzustki, prostaty, piersi czy niedrobnokomórkowego raka płuca) po przebytym leczeniu onkologicznym, pozostających w dobrym stanie sprawności, bez obciążeń internistycznych istotnie upośledzających funkcję narządów oraz spodziewanym czasie przeżycia > 3 miesięcy. Nintedanib stosowano w dawkach wzrastających początkowo raz, a następnie 2 razy dziennie przez 28 dni z następową 7-dniową przerwą w przyjmowaniu leku. Maksymalna tolerowana dawka (MTD, *maximal tolerated dose*) wyniosła 250 mg dwa razy dziennie. Wśród najczęstszych działań niepożądanych obserwowano biegunkę, nudności, wymioty, zmęczenie, zawroty głowy oraz bezobjawowy wzrost transaminaz bez zwiększenia poziomu bilirubiny, przy czym większość powikłań cechowała się niewielkim lub umiarkowanym stopniem nasilenia (≤ G2 wg CTCAE) i występowała głównie na początku leczenia. Nasilone działania niepożądane w trzecim stopniu toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) dotyczyły wyłącznie chorych przyjmujących nintedanib co 12 godzin, natomiast wzrost parametrów wątrobowych w stopniu G3 stwierdzono jedynie w grupie pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę dobową leku. W całej grupie badanej zaobserwowano tylko 2 przypadki nadciśnienia tętniczego, przy czym powikłanie to miało niewielki stopień nasilenia (G1). U 6 pacjentów wystąpiło istotne obniżenie ilości limfocytów CD4+, wynikające prawdopodobnie z zahamowania funkcji kinaz z rodziny Src. Co ważniejsze, obserwowany spadek limfocytów nie pozostawał w korelacji ze wzrostem odsetka obserwowanych infekcji w tej grupie chorych. Jak wskazywano w badaniu, wszystkie powikłania związane z zastosowanym leczeniem miały charakter odwracalny i ustępowały całkowicie po przerwaniu leczenia [3].

Akceptowalny profil bezpieczeństwa nintedanibu potwierdzono również w badaniu II fazy z podwójnie ślepą próbą, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dwóch form dawkowania leku [8]. Do badania włączono 73 pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2) z rozpoznaniem zaawansowanego (stopień IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii. Kryterium wyłączenia stanowiły zaburzenia układu krzepnięcia, incydenty krwotoczne lub zakrzepowo-zatorowe w przeciągu ostatniego roku przed randomizacją oraz objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym. Chorych objętych badaniem przydzielano losowo do jednej z grup otrzymujących lek badany w dawce 250 mg lub 150 mg 2 razy dzienne, przy czym w każdym z ramion dopuszczalna była, w przypadku wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych, redukcja dawki nintedanibu. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła skuteczność leku mierzona czasem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) i odsetkiem odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*), drugorzędowym punktem końcowym była zaś ocena jakości odpowiedzi według Recist 1.1 (CR, PR, SD) oraz jakości życia. W badaniu nie wykazano przewagi wyższych dawek nintedanibu w zakresie skuteczności leku. Mediana czasu wolnego od progresji choroby (mPFS) w całej grupie pacjentów wyniosła 6,9 tygodnia, zaś mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS) — 20,9 tygodnia. Jednocześnie zaobserwowano istotnie dłuższe mediany PFS i OS w podgrupie chorych w lepszym stanie sprawności (ECOG 0-1), odpowiednio 11,6 tygodnia i 37,7 tygodnia. Korzyść kliniczną z leczenia nintedanibem uzyskano u 46% pacjentów w całej grupie badanej i u 59% pacjentów w grupie z dobrym stanem sprawności (ECOG-0-1). U jednego chorego w ramieniu o wyższym dawkowaniu wystąpiła odpowiedź częściowa (PR) ze zmniejszeniem wymiaru guza o 74%, utrzymująca się przez okres 9 miesięcy. Korzyść kliniczna u pozostałych pacjentów przejawiała się pod postacią stabilizacji choroby. Większość osób leczonych nintedanibem (82,1%) zgłaszała poprawę w zakresie funkcjonowania po 6 tygodniach leczenia, przy czym prawie 90% chorych zaznaczała brak nasilenia lub zmniejszenie kaszlu, a ponad połowa także stabilny lub mniejszy poziom duszności i bólu. Działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem odnotowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania, przy czym większość wykazywała niewielki stopień nasilenia i nie wymagała redukcji dawki leku. Najczęstszymi powikłaniami były: nudności, wymioty, biegunka, brak apetytu, ból brzucha oraz wzrost poziomu AST i ALT, występujące w różnym stopniu nasilenia. Nie odnotowano natomiast nasilonych przypadków nadciśnienia czy ciężkich powikłań hematologicznych. Poważne powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym hipertransaminazemia, będące przyczyną zakończenia terapii nintedanibem, wystąpiły u 17 chorych i co najważniejsze, ustąpiły po odstawieniu leku [8].

Zachęcające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii nintedanibem, płynące z badań wczesnych faz, skłoniły do oceny leku w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy. W badaniu Lume-Lung 1 obejmującym 1314 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego (IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o zróżnicowanym utkaniu histologicznym porównywano skuteczność skojarzonego stosowania nintedanibu z docetakselem do docetakselu podawanego w monoterapii w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Chorzy randomizowani w stosuku 1:1 otrzymywali docetaksel w standardowej dawce 75 mg/m^2 w 1. dniu i nintedanib w dawce 200 mg 2 razy dziennie w dniach 2.–21. cyklu lub docetaksel w monoterapii. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych bądź trudnych do opanowania objawów toksyczności [9]. Pierwszorzędowym punktem końco-

wym badania był czas wolny od progresji choroby (PFS), zaś drugorzędowym czas przeżycia całkowitego (OS). Oceny OS dokonywano w trzech podgrupach chorych: u pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołowego i szybką progresją choroby, tj. występującą w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszego rzutu, następnie u wszystkich chorych z gruczolakorakiem, a ostatecznie w całej badanej grupie pacjentów z NDRP. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy — w grupie chorych z rakiem niedrobnokomórkowym niezależnie od typu histologicznego wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS w ramieniu z nintedanibem i docetakselem w porównaniu z tym obserwowanym w grupie chorych otrzymujących docetaksel w skojarzeniu z placebo (odpowiednio 3,4 *vs.* 2,7 miesiąca). Nie stwierdzono natomiast znamiennego wpływu nintedanibu na medianę czasu przeżycia całkowitego (mOS) w populacji chorych objętych badaniem (10,1 *vs.* 9,1 miesięcy, p = 0,272). Nieco inne wyniki uzyskano w grupie chorych z rozpoznanym rakiem gruczołowym płuca. Zastosowanie nintedanibu prowadziło u tych chorych do istotnego statystycznie wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego (12,6 *vs.* 10,3 miesiąca) oraz zmniejszenia względnego ryzyka zgonu o 17% (HR 0,83). Co ważne, największą korzyść z zastosowanego leczenia uzyskała grupa pacjentów z szybką progresją choroby (występującą w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu), dla której mediana przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 3 miesiące (mOS 10,9 *vs.* 7,9), a względne ryzyko zgonu wyniosło HR 0,75. W tej grupie chorych wykazano także istotne wydłużenie mediany PFS w ramieniu z nintedanibem (3,6 *vs.* 1,5 miesiąca). Dołączenie nintedanibu do docetakselu skutkowało również większą redukcją masy guza u chorych z szybką progresją po pierwszej linii chemioterapii oraz wyjściową dużą masą nowotworu [10]. Profil toksyczności nintedanibu w badaniu Lume-Lung 1 był zbliżony do obserwowanego w badaniach I i II fazy. W grupie z nintedanibem częściej występowały: biegunka, wzrost transaminaz, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, z kolei powikłania hematologiczne, gorączka i zapalenie płuc występowały z podobną częstością w obu grupach. Większość działań niepożądanych poddawała się leczeniu lub ustępowała po redukcji dawki nintedanibu. U nieco ponad 20% chorych w obu ramionach wystąpienie działań niepożądanych było przyczyną zakończenia prowadzonego leczenia [9].

Dokładniejszej charakterystyki zależności pomiędzy czynnikami klinicznymi a wynikami leczenia nintedanibem w badaniu Lume-Lung 1 dostarczyły analizy eksploracyjne i uzupełniające opublikowane przez Gottfried i wsp. w 2017 roku [11]. Uwaga autorów skupiała się głównie na grupie chorych odnoszących szczególną korzyść z zastosowania nintedanibu w badaniu Lume-Lung 1, tj. pacjentach z rozpoznanym rakiem gruczołowym, doświadczających progresji w ciągu pierwszych 9 miesięcy od momentu rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii. Chorzy ci zostali podzieleni, na potrzeby prowadzonych analiz, na podgrupy w zależności od czasu wystąpienia progresji choroby. Za punkt odcięcia uznano 6 miesięcy od rozpoczęcia lub 3 miesiące od zakończenia chemioterapii. Korzyść pod postacią wydłużenia median PFS i OS była obserwowana w obu podgrupach jak również dotyczyła chorych, wykazujących progresję choroby podstawowej po upływie 3 miesięcy od zakończenia leczenia. Jednakże jak wykazano, korzyść ta była tym większa, im krótszy czas upłynął od zakończenia chemioterapii pierwszej linii do wystąpienia progresji choroby. W badaniu stwierdzono także korzyść z dołączenia nintedanibu do docetakselu w populacji europejskiej (zysk w zakresie median PFS i OS, również większy przy szybkiej progresji), a także potwierdzono wpływ terapii skojarzonej na mediany przeżyć w grupie chorych z rakiem gruczołowym, niezależnie od wieku, płci, ECOG, obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, a także schematu stosowanego w pierwszej linii [11].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy Lume-Lung 2 oceniono z kolei skuteczność nintedanibu w skojarzeniu z pemetreksedem w porównaniu z pemetreksedem z placebo w grupie chorych wyłącznie z podtypem niepłaskonabłonkowym NDRP, doświadczających progresji po chemioterapii pierwszej linii [12]. Pacjentów objętych badaniem przydzielano losowo w stosunku 1:1 do ramienia z nintedanibem (200 mg 2 razy na dobę od 2. dnia cyklu) podawanym w skojarzeniu z pemetreksedem (500 mg/m^2 w dniu 1.) lub pemetreksedu w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby w ocenie centralnej, zaś drugorzędowym czas przeżycia całkowitego, odsetek odpowiedzi obiektywnych, a także tolerancja leczenia i jakość życia. W badaniu wykazano znamiennie dłuższą medianę czasu wolnego od progresji choroby w grupie chorych otrzymujących nintedanib w porównaniu z ramieniem kontrolnym (4,4 *vs.* 3,6 miesiąca), czemu towarzyszyło zmniejszenie ryzyka progresji o 17%, HR 0,83. Jednocześnie nie wykazano wpływu terapii skojarzonej na czas przeżycia całkowitego, który w obu ramionach wyniósł 12 miesięcy. Odsetek odpowiedzi obiektywnych był porównywalny w obu ramionach badania i wynosił odpowiednio 9,1% i 8,3%. Dołączenie nintedanibu do docetakselu nie wiązało się ze zwiększeniem odsetka ciężkich działań niepożądanych, w tym także ciężkich powikłań naczyniowych (nadciśnienie, krwawienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe). Terapii skojarzonej częściej towarzyszyło występowanie biegunki i hipertransaminazemii [12].

Interesujących danych na temat wartości klinicznej nintedanibu dostarczają także badania oceniające efekty

zastosowania leku w trzeciej linii leczenia gruczolakoraka płuca po chemioterapii i immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 (VARGADO, Lume-BioNIS), a także dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-life data*) opublikowane w 2019 roku.

Badanie VARGADO jest nieinterwencyjnym, prospektywnym badaniem klinicznym prowadzonym w populacji niemieckiej, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem u pacjentów z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczołowym po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu i/lub immunoterapii opartej na przeciwciałach anty-PD-1/PD-L1 [13]. Do badania włączono 380 chorych. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas przeżycia całkowitego oceniony po 1 roku od rozpoczęcia terapii, zaś wśród innych ocenianych parametrów znajdowały się także czas wolny od progresji, odsetek odpowiedzi obiektywnych, odsetek kontroli choroby oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii. Analizy wyników w badaniu VARGADO dokonywano w 3 kohortach pacjentów otrzymujących różne sekwencje leczenia; chorzy w pierwszej grupie (kohorta A) otrzymywali nintedanib z docetakselem w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu standardowej chemioterapii, w pozostałych kohortach — badana kombinacja była stosowana u chorych doświadczających progresji w trakcie immunoterapii użytej w drugiej linii leczenia (kohorta B) lub jako leczenie pierwotne (kohorta C). Wstępne wyniki analizy przeprowadzonej w kohorcie B zostały opublikowane w lipcu 2019 roku i obejmowały 22 chorych (dane odnośnie odpowiedzi były dostępne dla 12 pacjentów). Jak wykazano, zastosowanie terapii skojarzonej nintedanibem po niepowodzeniu immunoterapii pozwoliło na uzyskanie mediany czasu wolnego od progresji choroby na poziomie 5,5 miesiąca (95% CI: 1,9–8,7 miesiąca). Obserwowana korzyść kliniczna dotyczyła większości chorych, przy czym odpowiedź obiektywną stwierdzono u 7 spośród 12 chorych (58%), zaś kontrolę choroby u 10 na 12 pacjentów (83%). Większość pacjentów (73%) doświadczyła działań niepożądanych, głównie biegunki, objawów o charakterze dyspeptycznym, nudności oraz zmniejszenia poziomu leukocytów we krwi obwodowej, przy czym ich nasilenie nie przekraczało stopnia 2. toksyczności według CTCAE. U 32% chorych zakończono terapię z powodu nasilenia toksyczności związanej z leczeniem [13]. Uaktualnione wyniki badania VARGADO zaprezentowano podczas Kongresu ESMO-IO w grudniu 2019 roku, przy czym analizy dotyczyły ponownie kohorty B i obejmowały 40 chorych [14]. Chorzy objęci analizami otrzymywali, po wystąpieniu progresji na pochodnych platyny, immunoterapię opartą na niwolumabie (63%), pembrolizumabie (23%) lub atezolizumabie (13%). Ze względu na niski odsetek zgonów nie przedstawiono wyników analiz dla czasu całkowitego przeżycia. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła natomiast 7,2 miesiąca (95%CI: 2,9–8,7). Zastosowanie terapii skojarzonej w trzeciej linii wiązało się także z wysokimi odsetkami odpowiedzi obiektywnych (45% chorych uzyskało częściową odpowiedź) oraz kontroli choroby (86%). Działania niepożądane związane z nintedanibem występowały u 60% chorych i obejmowały głównie biegunkę, a nieco rzadziej leukopenię, zapalenie błony śluzowej żołądka i nudności. Toksyczność stopnia G3 dotyczyła 43% chorych, 23% pacjentów wymagało redukcji dawki nintedanibu, zaś u 30% chorych przerwano leczenie z powodu toksyczności [14].

Korzyści kliniczne z zastosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w trzeciej linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii opartej na przeciwciałach anty-PD-1/PD-L1, potwierdzono także w europejskim wieloośrodkowym badaniu prospektywnym Lume-BioNIS, którego wstępne wyniki prezentowano również na Kongresie ESMO-IO w 2019 roku [15]. Do badania włączono 260 pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu systemowym (chemioterapia i/lub immunoterapia). Chorzy byli stratyfikowani do leczenia według wybranych cech klinicznych (stan ogólny, palenie, lokalizacja przerzutów narządowych, linia terapii i rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego) oraz molekularnych w celu poznania potencjalnych markerów prognostycznych. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena czasu przeżycia całkowitego, drugorzędowymi natomiast: czas wolny od progresji, odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz profil bezpieczeństwa. Na etapie wstępnej analizy wyników dostępne były dane pochodzące z grupy 67 pacjentów, którzy otrzymywali nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu trzeciej linii po niepowodzeniu chemio- i immunoterapii. Stosowanie leczenia skojarzonego prowadziło do uzyskania mediany czasu całkowitego przeżycia (mOS) na poziomie 8,8 miesiąca (95%CI: 7,0–11,5), przy medianie czasu wolnego od progresji choroby (mPFS) wynoszącej 4,6 miesiąca (95%CI: 3,5–5,7). W badaniu tym uzyskano także wysoki wskaźnik kontroli choroby (78,2%) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (18,2%), przy czym u 3 chorych stwierdzono utrzymywanie się stabilizacji choroby przez ponad 20 miesięcy. Profil działań niepożądanych pozostawał zbieżny z tymi obserwowanymi w innych badaniach analizujących efekt kojarzenia nintedanibu z docetakselem [15].

Korzyść z zastosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz immunoterapii wykazano w pracy Corral i wsp. [16]. Autorzy pracy, analizując dane dla populacji hiszpańskiej pochodzące z rejestru chorych otrzymujących terapię skojarzoną w ramach programu terapeutycznego (*named patient program*), wykazali w grupie 11 chorych z rozpoznanym rakiem gruczołowym płuca odsetek kontroli choroby na

poziomie 81,8% skorelowany z częściową regresją zmian w przebiegu choroby nowotworowej obserwowaną u 36% chorych objętych analizą. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 3,2 miesiąca, zaś przeżycia całkowitego — 7,7 miesiąca. Powyższe wyniki nabierają szczególnego znaczenia w zestawieniu z danymi obrazującymi skuteczność wcześniejszych linii leczenia w grupie analizowanych chorych. Zastosowanie chemioterapii w pierwszej linii leczenia wiązało się z uzyskaniem mediany PFS wynoszącej 3,4 miesiąca, zaś progresja choroby podstawowej w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pochodnymi platyny wystąpiła u 81,8% chorych. Stosowanie po progresji przeciwciał anty-PD1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab) pozwoliło natomiast na uzyskanie odpowiedzi obiektywnych oraz kontroli choroby u odpowiednio 18,2% i 45,5% chorych [16].

Przedstawione dane z powyższych badań prospektywnych i retrospektywnych wskazują na wartość nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w trzeciej linii terapii paliatywnej u chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca. Aktywacja układu odpornościowego w następstwie immunoterapii, mimo że niejednokrotnie nie pozwala na uzyskanie pełnej kontroli nad szybko rosnącym, agresywnym nowotworem, może być wspierana przez działanie antyangiogenne i immunomodulacyjne nintedanibu w mikrośrodowisku guza, co ze względu na działanie synergistycznie obu terapii może tłumaczyć pozytywne wyniki osiągane w badaniach klinicznych. Zależności pomiędzy mechanizmami regulującymi angiogenezę a funkcją komórek odpowiedzi immunologicznej w guzie nowotworowym budzą w ostatnich latach coraz większe zainteresowanie. Jak wykazano, oddziaływanie czynnika wzrostu dla komórek śródbłonka naczyń (VEGF) z receptorem odgrywa kluczową rolę nie tylko w regulacji procesów angiogenezy, ale bierze również udział w indukowaniu zjawiska immunosupresji w mikrośrodowisku guza (TME, *tumor microenviroment*). Konsekwencją wzrostu ekspresji VEGF w obrębie guza nowotworowego jest zmniejszenie ekspresji NF-κB, co skutkuje zahamowaniem dojrzewania komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cells*) niezbędnych dla prawidłowej prezentacji antygenów nowotworowych limfocytom pomocniczym T CD4+. Kolejnym zjawiskiem jest wzrost ekspresji dioksygenazy 2,3-indolaminowej (IDO, *indoleamine 2,3-dioxygenase*) w komórkach dendrytycznych będącej jednym z najistotniejszych inhibitorów aktywacji limfocytów T. Ponadto, jak wykazano w pracy Motz i wsp. nadekspresja VEGF może również prowadzić do wzrostu ekspresji ligandu dla receptora Fas w komórkach śródbłonka naczyń i hamowania naciekania mikrośrodowiska guza przez limfocyty T cytotoksyczne (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) [18]. Nie bez znaczenia jest również wystąpienie w mikrośrodowisku guza zjawiska wyczerpania limfocytów T CD8+ w następstwie wzrostu ekspresji białek PD-1, CTLA-4 czy TIM-3 [19].

Leczenie antyangiogenne znoszące indukowane pobudzeniem receptora VEGFR zjawiska immunosupresyjne i zmieniające fenotyp guza nowotworowego na immunologicznie czynny może stanowić korzystną opcję terapeutyczną poprzedzającą włączenie immunoterapii u chorych z agresywnym przebiegiem choroby. Chociaż brakuje prospektywnych badań klinicznych oceniających ten model postępowania, międzynarodowe rekomendacje uwzględniają taką możliwość, uznając leczenie sekwencyjne nintedanibem oraz przeciwciałem anty-PD1/PD-L1 w linii kolejnej za dopuszczalną i wartą rozważenia opcję terapeutyczną [20–22].

Profil toksyczności nintedanibu

W opublikowanych wynikach badań klinicznych nintedanib charakteryzował się akceptowalną toksycznością zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęstsze działania niepożądane wynikające z zastosowania nintedanibu obejmowały zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności i wymioty, brak apetytu), przy czym mechanizm ich powstawania nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Postulowany jest efekt immunomodulacyjny leku stymulujący proces zapalny w obrębie błony śluzowej jelit. Nie bez znaczenia wydaje się również bezpośredni wpływ na nabłonek jelitowy metabolitów wydalanych z żółcią. Z innych powikłań należy wymienić: zmęczenie, zaburzenia ze strony układu białokrwinkowego, a także bezobjawowy wzrost transaminaz. Objawów toksyczności leku doświadczała większość pacjentów otrzymujących nintedanib w ramach badań klinicznych II i III fazy (odpowiednio 80,8% i 93,6% chorych), jednak w większości przypadków wykazywały one niewielki lub umiarkowany stopień nasilenia i ustępowały po modyfikacji dawki czy wstrzymaniu stosowanego leczenia [8, 9]. Mimo dużej częstości działań niepożądanych stosowanie nintedanibu nie wpływało na ograniczenie funkcjonowania czy pogorszenia jakości życia u chorych leczonych w badaniach klinicznych, a większość pacjentów zgłaszała poprawę kontroli kaszlu i duszności [3].

Monoterapia nintedanibem w badaniu II fazy wiązała się głównie z występowaniem nudności (57,5%), biegunki (47,9%), wymiotów (42,5%) oraz braku apetytu (28,8%). Większość pacjentów prezentowała jednak jedynie niewielkie nasilenie powyższych objawów. Ciężkie powikłania (w stopniu G3 i wyższym) były obserwowane istotnie częściej u chorych otrzymujących wyższą dawkę nintedanibu (41,7% *vs.* 8,1%), a także u tych z rozpoznanym rakiem płaskonabłonkowym (35,3% *vs.* 21,4%). Wartym odnotowania jest fakt niewystępowania incydentów zatorowo-zakrzepowych czy też raportowanego stosunkowo rzadko nadciśnienia tętniczego [8].

Kojarzenie nintedanibu z docetakselem nie wiązało się z istotnym wzrostem ogólnej częstości działań niepo-

żądanych w porównaniu z monoterapią docetakselem (93,6% *vs.* 93%). W grupie chorych otrzymujących nintedanib częściej występowała jednak biegunka, wzrost transaminaz, nudności, wymioty i brak apetytu. Działania niepożądane o charakterze naczyniowym (nadciśnienie, krwawienie) oraz powikłania hematologiczne (anemia, obniżenie parametrów układu białokrwinkowego) występowały z podobną częstością w obu grupach. Chorzy otrzymujący terapię skojarzoną częściej doświadczali jednak ciężkich działań niepożądanych, stanowiących podstawę dla zakończenia terapii (11,5% *vs.* 6%) [9].

Zwraca uwagę fakt, że w badaniach II i III fazy stosunkowo rzadko raportowano powikłania o mechanizmie typowo naczyniowym (nadciśnienie, incydenty zakrzepowo-zatorowe, krwawienia), zaś w przypadku ich wystąpienia miały one najczęściej niewielki stopień nasilenia według CTCAE.

Miejsce nintedanibu w praktyce klinicznej raka gruczołowego płuca

Wprowadzenie immunoterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie, w tym leków o działaniu antyangiogennym do leczenia zaawansowanego raka gruczołowego płuca, przyczyniło się niewątpliwie do istotnej poprawy wyników leczenia tej choroby. Opierając się na aktualnych zaleceniach towarzystw medycznych, dobór leczenia pierwszej linii u tych chorych musi być poprzedzony wykonaniem wnikliwej diagnostyki molekularnej obejmującej minimum ocenę mutacji w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), rearanżacje ALK, ROS oraz ocenę ekspresji ligandu dla typu 1 receptora programowanej śmierci (PD-L1). Brak mutacji aktywujących EGFR, rearanżacji ALK, ROS, czy też stwierdzenie ekspresji PD-L1 na powierzchni mniej niż 50% komórek guza stanowi wskazanie do zastosowania w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pomimo uzyskiwania u wybranych chorych korzystnych efektów terapeutycznych, czas trwania odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii jest stosunkowo krótki (średnio 5 miesięcy), zaś chorzy, doświadczając progresji choroby, wymagają kolejnych linii leczenia [23]. Jedną z opcji w tym wskazaniu będą stanowić leki ukierunkowane molekularnie o działaniu antyangiogennym (bewacyzumab, ramucirumab, nintedanib). Jak wykazano w badaniu ULTIMATE analizującym skuteczność skojarzonego zastosowania bewacyzumabu i paklitakselu podawanego co 7 dni w drugiej i trzeciej linii leczenia chorych z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, dołączenie leku antyangiogennego prowadziło w stosunku do monoterapii docetakselem do wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji choroby (mPFS 5,5 *vs.* 3,9 miesiąca), jednak bez istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia [24]. Nieco odmienne wyniki przyniosło badanie III fazy RAVEL, oceniające efekt kojarzenia ramucirumabu z docetakselem u chorych z rozpoznanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jak wykazali Garon i wsp., zastosowanie ramucirumabu w skojarzeniu z docetakselem w kolejnych liniach leczenia prowadziło, w odniesieniu do monoterapii docetakselem, do istotnego statystycznie wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego (mOS 10,5 *vs.* 9,1 miesiąca, $p = 0{,}032$) oraz czasu wolnego od progresji choroby (mPFS 4,5 *vs.* 3,0 miesiąca, $p < 0.0001$). Efekt ten był niezależny od utkania histologicznego guza pierwotnego [25]. Podobnie do ramucirumabu, zastosowanie nintedanibu w leczeniu drugiej linii chorych z rozsianym rakiem gruczołowym płuca prowadziło do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby, a także czasu przeżycia całkowitego, co w szczególności dotyczyło pacjentów z szybką progresją choroby oraz złym rokowaniem [9]. Na podstawie przeprowadzonych badań wszystkie trzy leki uzyskały rejestrację w leczeniu paliatywnym drugiej linii chorych z rozpoznanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz znalazły swoje miejsce w rekomendacjach terapeutycznych. Skojarzenie nintedanibu z docetakselem stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu drugiej linii chorych z zaawansowanym gruczołowym rakiem płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny zalecaną przez rekomendacje ESMO (*European Society of Medical Oncology*) oraz brytyjskie rekomendacje NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*). W przypadku nintedanibu coraz częściej jest także rozważana możliwość jego zastosowania w terapii trzeciej linii po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii, opartej na wynikach badań prospektywnych wykazujących korzystny wpływ tego skojarzenia na odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz czas wolny od progresji choroby. Opublikowane wyniki badań nie pozwalają na ustalenie optymalnej sekwencji leczenia opartego na nintedanibie oraz immunoterapii. Wydaje się, że decydujące znaczenie dla doboru terapii powinien mieć profil chorego uwzględniający rozpoznanie histopatologiczne, stopień zaawansowania klinicznego oraz dynamikę przebiegu procesu nowotworowego. Jak się uważa, nowotwory płuc o agresywnym przebiegu, cechujące się wysokim indeksem proliferacji komórek nowotworowych, *są* wysoce zależne od angiogenezy nowotworowej, podczas gdy dla tych o przebiegu powolnym kluczowe znaczenie odgrywają zaburzenia nadzoru immunologicznego [11, 26]. Chorzy charakteryzujący się dobr*ą odpo*wiedzią na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny, powolną progresją choroby czy też niewielką masą guza powinni być więc kwalifikowani w drugiej linii leczenia do immunoterapii opartej na przeciwciałach blokujących immunologiczne punkty kontrolne (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab).

W przypadku chorych z rozpoznanym rakiem gruczołowym, progresujących w trakcie lub w krótkim czasie po zakończeniu leczenia pierwszej linii, wykazujących dużą dynamikę procesu nowotworowego, opcją z wyboru powinno być skojarzenie nintedanibu z docetakselem. Wybór ten może być szczególnie korzystny z racji działania immunomodulacyjnego leków antyangiogennych, co w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie może stanowić „dobre przygotowanie" dla zastosowania immunoterapii w kolejnych liniach leczenia.

W świetle zaleceń polskich nintedanib w skojarzeniu z docetakselem może być stosowany w terapii drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Piśmiennictwo

1. Ettinger D.S., Akerley W., Borghaei H. i wsp. Non-small cell lung cancer. J. Nal. Compr. Canc. Netw. 2012; 10: 1236–1271.
2. Leighl N.B. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. Curr. Oncol. 2012; 19: 52–58.
3. Mross K., Stefanic M., Gmehling D. i wsp. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. Clin. Cancer Res. 2010; 16: 311–319.
4. Wollin L., Wex E., Pautsch A. i wsp. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2015; 45: 1434–1445.
5. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. i wsp. Antifibrotic and antiinflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 349: 209–220.
6. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. i wsp. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res. 2008; 68: 4774–4782.
7. Wind S., Schmid U., Freiwald M. i wsp. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of nintedanib. Clin Pharmacokinet 2019; 58: 1131–1147.
8. Reck M., Kaiser R., Eschbach C. i wsp. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. Ann. Oncol. 2011; 22: 1374–1381.
9. Reck M., Kaiser R., Mellemgaard A. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 143–155.
10. Reck M., Mellemgaard A., Novello S. i wsp. Change in non-small-cell lung cancer tumor size in patients treated with nintedanib plus docetaxel: analyses from the Phase III LUME-Lung 1 study. Onco. Targets Ther. 2018; 11: 4573–4582.
11. Gottfried M., Bennouna J., Bondarenko I. i wsp. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma: complementary and exploratory analyses of the phase III LUME-Lung 1 Study. Targ. Oncol. 2017; 12: 475–485.
12. Nasser H., Kaiser R., Sulliva R. i wsp. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. Lung Cancer 2016; 102: 65–73.
13. Grohe C., Gleiber W., Haas S. i wsp. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. Future Oncol. 2019; 15 (23): 2699–2706.
14. Grohe C., Gleiber W., Haas S. i wsp. Efficacy and safety of nintedanib + docetaxel in lung adenocarcinoma patients (pts) following treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs): Updated results of the ongoing non-interventional study (NIS) VARGADO (NCT02392455). Ann. Oncol. 2019; 30 (suppl_5): v602–v660. 10.1093/annonc/mdz260.
15. Reck M., Syrigos K., Miliauskas S. i wsp. Nintedanib (N) + docetaxel (D) after immunotherapy in adenocarcinoma non-small cell lung cancer (NSCLC): First results from the non-interventional LUME-BioNIS study. Ann. Oncol. 2019; 30 (suppl_11): xi16–xi32. 10.1093/annonc/mdz449.
16. Corral J., Majem M., Rodríguez-Abreu D. i wsp. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. Clin. Transl. Oncol. 2019; 21 (9): 1270–1279.
17. Hato T., Zhu A.X., Duda D.G. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. Immunotherapy 2016; 8: 299–313.
18. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P. i wsp. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. Nat. Med. 2014; 20: 607–615.
19. Voron T., Colussi O., Marcheteau E. i wsp. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. J. Exp. Med. 2015; 212: 139–148.
20. Planchard D., Popat S., Kerr K. i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2018; 29 (supl. 4): iv192–iv237.
21. Walters-Davies R., Pope A. Lung cancer: advances in management and therapy. Clinical Pharmacist 2018; 10 (6): 174–183.
22. NICE Recommendations; https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Recommendations#treatment wejście dn. 20.07.2020.
23. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543–3551.
24. Cortot A.B., Audigier-Valette C., Molinier O. i wsp. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 9005.
25. Garon E.B., Ciuleanu T.E., Arrieta O. i wsp. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665–673.
26. Zhang Z., Liu S., Zhang B. i wsp. T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. Front. Cell. Dev. Biol. 2020; 8 (17): 1–13.