

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Kliniczne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji do immunoterapii

Clinical prognostic and predictive factors for immunotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki
 Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
 e-mail:
 magdalena.knetki-wroblewska@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Kwalifikacja chorych do immunoterapii opiera się na wskazaniach rejestracyjnych leków z uwzględnieniem zapisów programów lekowych. Obserwacje z codziennej praktyki pozwalają wskazać dodatkowe czynniki rokownicze i predykcyjne w odniesieniu do immunoterapii. Najbardziej istotnymi elementami negatywnie wpływającymi na skuteczność immunoterapii są: gorszy stan sprawności, lokalizacja zmian wtórnych w wątrobie i mózgowiu, znaczne zaawansowanie zmian, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i brak korzyści klinicznej z wcześniej prowadzonego leczenia systemowego. Ponadto obserwuje się brak skuteczności immunoterapii wśród chorych z zaburzeniami molekularnymi (w szczególności w genach *EGFR*, *ALK*).

Słowa kluczowe: immunoterapia, czynniki prognostyczne, czynniki predykcyjne, niedrobnokomórkowy rak płuca

ABSTRACT

The qualification of patients for immunotherapy is based on drug registration indications with drug programs taken into account. Observations from daily practice indicate additional prognostic and predictive factors in relation to immunotherapy. Poor performance status, localization of metastases in the liver and brain, significant size of lesions, abnormalities in laboratory tests, and no clinical benefit from previous systemic treatment are the most significant factors which negatively affect the effectiveness of immunotherapy. In addition, immunotherapy is not effective in patients with molecular disorders (in particular — in the *EGFR*, *ALK* genes).

Key words: immunotherapy, prognostic factors, predictive factors, non-small cell lung cancer

Copyright © 2021 Via Medica
 ISSN 2450-1646
 e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 301–306

Wstęp

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli (immunoterapia) od kilku lat stanowią jedną z możliwych opcji terapeutycznych u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Obecnie w Polsce możliwe jest stosowanie immunoterapii u chorych z zaawansowanym NDRP w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (u chorych niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu) oraz w leczeniu konsolidującym po jednoczesnej chemioradioterapii lub chorych w stadium miejscowego zaawansowania.

Wskazania rejestracyjne dla immunoterapii oparte są na wynikach badań z losowym doбором chorych i do-

tyczą całych analizowanych w tych badaniach populacji. Kryteria kwalifikacji do badań klinicznych są jednak względnie restrykcyjne. Zwykle możliwe jest leczenie pacjentów w bardzo dobrym stopniu sprawności — według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 lub 1, chorych bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych i pełną wydolnością narządów wewnętrznych. W praktyce klinicznej natomiast populacja chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP jest zróżnicowana. Gorszy stan sprawności (ECOG 2–3), obecność przerzutów do mózgu i wątroby, a także szybki postęp choroby to najczęstsze wyzwania. W związku z tym wartościowa jest analiza wyników chorych leczonych w praktyce kli-

nicznej. Tego typu obserwacje mogą wskazać dodatkowe czynniki rokownicze i predykcyjne w odniesieniu do immunoterapii oraz udokumentować wartość leczenia w realnej populacji chorych z NDRP.

W niniejszym opracowaniu omówiono wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne, które mogą być istotne przy kwalifikacji chorych do leczenia w codziennej praktyce.

Stan sprawności

Stan sprawności chorego stanowi kluczowy element brany pod uwagę przy kwalifikacji chorych do immunoterapii. O ile w badaniach klinicznych możliwe jest leczenie jedynie chorych w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), programy rozszerzonego dostępu do leków (EAP, *Expanded Access Program*) i praktyka kliniczna umożliwiają kwalifikację również osoby w średnim stanie sprawności. Opublikowano wiele prac dokumentujących wartość rokowniczą stanu sprawności chorych, u których stosowano immunoterapię — odsetek pacjentów, u których stan sprawności oceniono na średni — ≥ 2 według skali ECOG — sięgał nawet 40% chorych [1–8]. Wybrane dane przedstawiono w tabeli 1.

W części doniesień wykazano, że gorszy stan sprawności jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym — przykładowo w analizie 229 chorych leczonych w portugalskim EAP dla niwolumabu stan sprawności wskazano jako jedyny niezależny czynnik prognostyczny ($p < 0,0006$) [6]. W analizie jednoczynnikowej ryzyko zgonu było znacznie niższe u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0–1 niż u pacjentów z ECOG 2 (HR (*hazard ratio*): 3,8; 95% CI (*confidence interval*): 2,3–6,07; $p < 0,0001$) [6]. Interesujących danych dostarczyła analiza fazy III/IV TAIL oceniająca wartość atezolizumabu w realnej populacji chorych, do badania włączono grupę 619 chorych leczonych wcześniej systemowo (jedną lub dwie linie leczenia) [7]. W średnim stanie sprawności (ECOG 2) było 10% chorych. Mediana czasu przeżycia

całkowitego (OS, *overall survival*) w całej analizowanej populacji wyniosła 11,1 miesiąca (w badaniu rejestracyjnym atezolizumabu — OAK — 13,6 miesiąca), a w przypadku chorych w gorszym stanie sprawności zaledwie 3,5 miesiąca. W omawianej grupie chorych (ECOG 2) niższy był również odsetek obiektywnych odpowiedzi (3,5 wobec 11% dla całej populacji) i mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS, *progression-free survival*) — odpowiednio 1,7 miesiąca i 2,7 miesiąca [7]. Udokumentowano, że w przypadku chorych w gorszym stanie sprawności częściej stwierdzano obecność zmian przerzutowych w wątrobie oraz układzie kostnym, a także częściej występowały działania niepożądane związane z immunoterapią III–IV stopnia oraz poważne działania niepożądane (14,5 vs. 7,8%) [7].

Stan sprawności ma również istotne znaczenie rokownicze u chorych z wysoką ekspresją liganda cząsteczki programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*), u których w pierwszej linii leczenia stosowany jest pembrolizumab [8]. Analizie poddano grupę 386 pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1) i grupę 158 chorych w gorszym stanie sprawności. Mediana PFS wyniosła odpowiednio — 6,9 oraz 2,3 miesiąca, a odsetek chorych pozostających bez progresji po roku — 36,4% oraz 16,2%. Uzyskane wyniki były zbliżone do tych udokumentowanych w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-024, jednak tylko w odniesieniu do chorych w dobrym stanie sprawności [8].

Przerzuty do wątroby

Umiejscowienie zmian przerzutowych od lat stanowi uznany czynnik rokowniczy u chorych leczonych przeciwnowotworowo [9]. Obecność zmian wtórnych w wątrobie czy mózgowiu negatywnie wpływa na wyniki leczenia, niezależnie od podejmowanej metody terapeutycznej. Opublikowano kilka doniesień dokumentujących wartość immunoterapii u chorych z przerzutami do wątroby.

Tabela 1. Wartość rokownicza stanu sprawności u chorych poddanych immunoterapii

	Odsetek chorych ECOG ≥ 2	OS (miesiące)	
		ECOG 0–1	ECOG ≥ 2
Manrique i wsp. [1]	10	11,79	3,4
Juergens i wsp. [2]	8,9	12,91	6,77
Almazan i wsp. [3]	13,6	12,8	2,9
Schouten i wsp. [4]	16,1	12,5	4,5
Dudnik i wsp. [5]	46	9,5	3,5
Figueiredo i wsp. [6]	23	NR	3,6
Ardizzoni i wsp. [7]	10	11,1	3,5
Velcheti i wsp. [8]	29	6,9*	2,3*

* mPFS (*progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

Zbiorcza analiza badań CheckMate 017 i CheckMate 057 z aktualizacją wyników z ≥ 3 -letniej obserwacji obejmowała analizę podgrup pacjentów z przerzutami do wątroby (23% chorych) [10]. Zastosowanie niwolumabu pozwoliło na uzyskanie korzyści w odniesieniu do OS (HR: 0,68; 95% CI: 0,50–0,91). Wyniki leczenia były jednak gorsze niż w ogólnej populacji chorych — mediana OS dla chorych z przerzutami do wątroby oraz ogólnej populacji wyniosła odpowiednio — dla niwolumabu i docetakselu 6,8 miesiąca i 5,9 miesiąca oraz 11,1 i 8,1 miesiąca (HR: 0,70; 95% CI: 0,61–0,81) [10]. Nie porównano bezpośrednio chorych z przerzutami do wątroby i bez zmian w omawianej lokalizacji. W analizie grupy 1588 chorych leczonych niwolumabem w ramach EAP obecność zmian przerzutowych w wątrobie stanowiła — obok gorszego stanu sprawności — niezależny negatywny czynnik rokowniczy (OR, *odds ratio*), iloraz szans: 0,47 (0,35–0,61); $p < 0,0001$] [11].

W retrospektywnej analizie 215 chorych na NDRP, u których stosowano niwolumab, atezolizumab lub pembrolizumab (19,1% — przerzuty do wątroby) wykazano wyższe ryzyko zgonu u chorych z przerzutami do wątroby (HR: 2,04; 95% CI: 1,33–3,13) [12]. Zidentyfikowano również dodatkowe negatywne czynniki prognostyczne dla tej subpopulacji chorych na NDRP: niski poziom albumin, zły stan sprawności, oraz liczba przerzutów do wątroby (≥ 5). Analizie poddano również wartość rokowniczą zmian przerzutowych w wątrobie u chorych leczonych chemioimmunoterapią w badaniu KEYNOTE-189, które było przeznaczone dla chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [13]. W grupie 410 chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny i pembrolizumab, u 16% chorych stwierdzono obecność zmian wtórnych w wątrobie (23% w grupie 206 chorych przydzielonych do chemioterapii i placebo). Zaobserwowano korzyść kliniczną z zastosowania chemioimmunoterapii również u osób z obecnymi zmianami wtórnymi w wątrobie (HR dla OS: 0,62; 95% CI: 0,39–0,98). Mediana OS była jednak wyższa u chorych bez zmian przerzutowych w tej lokalizacji — w przypadku chemioimmunoterapii wyniosła 23,7 miesiąca (wobec 13,2 miesiąca dla chemioterapii), podczas gdy u chorych z przerzutami w wątrobie — 12,6 miesięcy (wobec 6,6 dla chemioterapii) [13].

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

Okolo 10% chorych z NDRP ma przerzuty do mózgu w momencie rozpoznania, a 25–40% rozwinięte przerzuty do mózgu podczas choroby. W przypadku chorych z zaburzeniami molekularnymi częstość występowania przerzutów do mózgu jest większa. W praktyce klinicznej immunoterapia jest stosowana

u pacjentów po miejscowym leczeniu przerzutów do mózgu, u których nie stwierdza się istotnych klinicznie objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Aktywność wobec zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) potencjalnie jest związana nie tyle ze zdolnością leków do przełamania bariery krew–mózg, ile z aktywnością limfocytów T w środowisku guza przerzutowego. Wykazano korelację między wyższą liczbą limfocytów naciekających guz CD3+ (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*) a czasem przeżycia całkowitego [14].

Retrospektywne analizy wskazują na pewną aktywność immunoterapii w tym obszarze. W jednej z prezentowanych publikacji podsumowującej wartość niwolumabu u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym płuca zmiany wtórne w OUN stwierdzono u 26% [15]. Kontrolę choroby udokumentowano u 39% chorych, a odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 17%. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 6,4–10,8) w porównaniu z 11,3 miesiąca (95% CI: 10,2–12,4) dla całej kohorty [15]. W innej z opisanych grup (188 chorych) u 22% chorych potwierdzono zmiany wtórne w OUN. Mediana OS tych chorych wyniosła 5,09 miesiąca w porównaniu z 14,8 miesiąca u pacjentów bez przerzutów (95% CI: 11,5–17,3) [1]. W cytowanym już badaniu TAIL chorzy z przerzutami do OUN, u których stosowano atezolizumab odnosili istotnie mniejszą korzyść kliniczną, aniżeli cała analizowana populacja – mediany OS wyniosły odpowiednio — 5,1 oraz 11,1 miesiąca [7]. Opublikowano łączną analizę wyników leczenia chorych z NDRP i przerzutami do OUN, u których stosowano pembrolizumab w badaniach klinicznych KEYNOTE-001, -010, -024 i -042 [16]. Spośród 3170 chorych w 293 przypadkach stwierdzono zmiany wtórne w OUN — wcześniej poddane leczeniu miejscowemu i stabilne klinicznie. Wykazano przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią wśród chorych z obecnymi zmianami przerzutowymi w OUN, mOS wyniosły odpowiednio 13,4 i 10,3 miesiąca (HR: 0,83). Jednocześnie wśród chorych bez zmian przerzutowych uzyskano nieco lepsze wyniki leczenia — odpowiednio 14,8 i 11,3 miesiąca (HR: 0,78) [16]. W jednej z największych przeanalizowanych grup chorych leczonych niwolumabem w codziennej praktyce — 1588 pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym płuca — przerzuty stwierdzono u 409 chorych [17]. W analizie wieloczynnikowej obecność zmian przerzutowych w OUN stanowiła niezależny negatywny czynnik rokowniczy (HR: 1,51; 95% CI: 1,06–2,13, $p = 0,02$) [17]. Przeanalizowano również wartość chemioimmunoterapii u chorych z przerzutami do OUN. Uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-189 potwierdziły przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią nad chemioterapią u chorych z zaawansowanym rakiem

gruczołowym płuca w całej analizowanej populacji. W grupie chorych z przerzutami do OUN leczenie skojarzone pozwoliło na uzyskanie mOS wynoszącej 19,2 miesiąca (7,5 miesiąca w ramieniu z chemioterapią, HR: 0,41) [13].

Obecnie uważa się, że chorzy kwalifikowani do immunoterapii, u których stwierdza się obecność zmian przerzutowych w OUN, powinni być w pierwszym etapie poddani leczeniu miejscowemu.

Chorzy z zaburzeniami molekularnymi

Chorzy z NDRP i zaburzeniami molekularnymi stanowią heterogenną grupę pacjentów, najczęściej obecne są u nich mutacje aktywujące w genie *EGFR* i rearanżacje w genie *ALK*, rzadziej zaś zaburzenia związane z genami *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2*. Najwięcej danych dotyczących skuteczności immunoterapii dotyczy chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*. U 15% pacjentów w badaniu CheckMate 057 potwierdzono obecność tego zaburzenia. Nie wykazano przewagi niwolumabu nad docetakselem w tej podgrupie chorych (HR: 1,18; 0,69–2,0) [18]. W innej analizie — obejmującej grupę 25 chorych z mutacją *EGFR* — OS wynosił 3,38 miesiąca, a u 229 chorych bez tego zaburzenia molekularnego — 13,37 miesiąca (HR: 2,32; 1,37–3,93; $p = 0,002$) [2]. Analiza wieloczynnikowa 613 pacjentów — z których 15% miało mutację *EGFR* — wykazała negatywną wartość prognostyczną mutacji *EGFR* lub translokacji *ALK* w odniesieniu do PFS (HR: 1,45; 1,12–1,86) [19]. W formie doniesienia zjazdowego zaprezentowano wyniki badania drugiej fazy dokumentującego wartość niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) [20]. Rekrutację do badania wstrzymano przedwcześnie po włączeniu 31 chorych z uwagi na brak skuteczności leczenia (mPFS

— 1,3 miesiąca dla niwolumabu, 1 chory — ORR) [20]. Uznaje się, że u chorych z mutacjami w genie *EGFR* i rearanżacjami w genie *ALK* immunoterapia (monoterapia) nie powinna być stosowana.

Interesujących danych dostarczają wyniki projektu IMMUNOTARGET [21]. Przedstawiono wyniki immunoterapii 551 chorych. W tej grupie zmiany molekularne obejmowały mutacje w genie *KRAS* (271 chorych), *EGFR* (125 chorych), *BRAF* (43 chorych), *MET* (36 chorych), *HER2* (29 chorych), *ALK* (23 chorych), *RET* (16 chorych) i *ROS1* (7 chorych). Zastosowanie immunoterapii pozwoliło u części chorych na otrzymanie krótkotrwałej korzyści klinicznej, najlepsze wyniki uzyskali chorzy z zaburzeniami w genie *KRAS* (ORR — 26%). W całej analizowanej populacji mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca, a mediana OS — 13,3 miesiąca. Dane podsumowujące wyniki leczenia determinowane typem zaburzenia molekularnego podsumowano w tabeli 2 [21].

Podsumowując, u chorych z zaburzeniami molekularnymi leczeniem z wyboru są leki ukierunkowane molekularnie. Wydaje się, że wartość immunoterapii lub chemioimmunoterapii powinna być oceniana w ramach badań klinicznych.

Wrażliwość na poprzednio stosowaną chemioterapię

Dane z praktyki klinicznej wskazują, że jednym z czynników predykcyjnych dla immunoterapii może być czas, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii pierwszej linii, a także status odpowiedzi na leczenie. Opublikowano wyniki analizy 248 chorych i spośród 189 pacjentów, którzy mieli udokumentowaną odpowiedź na wcześniejszą terapię dubletami platyny, 38,6% zareagowało progresją jako najlepszą odpowiedzią na leczenie [4]. Całkowity czas przeżycia wynosił 13,1 miesiąca u pacjentów wrażliwych na chemioterapię i tylko 5,0 miesięcy

Tabela 2. Wartość immunoterapii u chorych z zaburzeniami molekularnymi (na podstawie [21])

Gen	ORR	PD jako najlepsza odpowiedź	mPFS	12 miesięcy PFS
<i>KRAS</i>	26%	51%	3,2	25,6
<i>EGFR</i>	12%	67%	2,1	6,4
<i>BRAF</i>	24%	46%	3,1	18,0
<i>HER2</i>	7%	67%	2,5	13,6
<i>MET</i>	16%	50%	3,4	23,4
<i>ALK</i>	0%	68%	2,5	5,9
<i>ROS1</i>	17%	83%	–	–
<i>RET</i>	6%	75%	2,1	7,0

mPFS (*progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

(HR: 1,7; 95% CI: 1,108–2,642; $p = 0,015$) u chorych z PD w trakcie chemioterapii. W analizie grupy 221 pacjentów wykazano, że czas do progresji może mieć również znaczenie prognostyczne [3]. Czas przeżycia całkowitego był istotnie dłuższy u pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię w okresie przekraczającym 6 miesięcy (78,7% pacjentów) — 11,8 vs. 3,7 miesiąca (HR: 0,39; 95% CI: 0,26–0,6, $p < 0,0001$) [3]. Przeprowadzono dodatkową analizę chorych leczonych w ramach badania OAK, której celem była próba identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia szybkiego niepowodzenia leczenia atezolizumabem (10% chorych) [22]. Wykazano, że progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po chemioterapii — obok stanu sprawności (ECOG: 1 wobec 0) oraz mnogich (≥ 3) zmian przerzutowych stanowiły istotne negatywne czynniki rokownicze. W grupie chorych, u których stwierdzono progresję choroby (PD, *progressive disease*) lub zostali utraceni z obserwacji w pierwszych 12 tygodniach, nie wykazano przewagi atezolizumabu nad docetakselem (HR: 0,89; 95% CI: 0,41–1,92) [22].

Inne czynniki rokownicze

Dodatkowe znaczenie mogą mieć indeksy prognostyczne oparte na wynikach badań laboratoryjnych, takich jak stężenie albumin, aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase), liczba neutrofilów i limfocytów. Przykładem takiego indeksu rokowniczego może być (LIPI, *lung immune prognostic index*) opartego na wyjściowych wartościach dNLR (*derived neutrophil-to-lymphocyte ratio*, stosunek neutrofilów do limfocytów) i LDH [23, 24]. Wysoka wartość LIPI została wskazana jako niezależny negatywny czynnik prognostyczny (HR: 3,67; 95% CI: 1,96–6,86; $p < 0,0001$) [23]. W analizie obejmującej grupę 466 chorych udokumentowano znaczące różnice w OS w zależności od grupy prognostycznej według LIPI — mediany dla złej, pośredniej i dobrej grupy prognostycznej — wyniosły odpowiednio 3, 10 i 34 miesiące [24].

Wydaje się, że wartość rokowniczą w odniesieniu do immunoterapii ma również stopień zaawansowania choroby wyrażony sumą wymiarów zmian nowotworowych. W jednej z publikacji udokumentowano, że w przypadku chorych, u których wymiar zmian w momencie kwalifikacji do leczenia przekraczał 101 mm, istotnie rosło ryzyko progresji jako najlepszej odpowiedzi na leczenie oraz zgonu [25]. W innej analizie — obejmującej 284 chorych — punktem odcięcia był wymiar 50 mm, a mediana OS wyniosła odpowiednio 9,5 oraz 20,0 miesięcy. Większe zaawansowanie choroby stanowiło — obok stanu chorych i lokalizacji zmian przerzutowych w kościach — niezależny czynnik rokowniczy (HR: 1,51; 95% CI: 1,02–2,22; $p = 0,038$) [26].

Podsumowanie

Kwalifikacja chorych do immunoterapii opiera się na wskazaniach rejestracyjnych leków z uwzględnieniem zapisów programów lekowych. Wyniki leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej mogą jednak odbiegać od wyników dokumentowanych w badaniach klinicznych. Populacja chorych w rzeczywistości jest bardziej heterogenna. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest stan sprawności chorych. Znaczenie ma również lokalizacja i wymiar zmian wtórnych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czy korzyść uzyskana z wcześniej prowadzonego leczenia systemowego. W przypadku chorych z udokumentowanymi zaburzeniami molekularnymi immunoterapia charakteryzuje się niższą skutecznością.

Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Manrique MA, Martínez JM, González JG, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7(3): 404–415, doi: [10.21037/tlcr.2018.04.03](https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.04.03).
- Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al. Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol.* 2018; 25(6): 384–392, doi: [10.3747/co.25.4287](https://doi.org/10.3747/co.25.4287), indexed in Pubmed: [30607113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30607113/).
- Almazan M, Perez J, Pozo J, et al. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2019; 41: 272–279.
- Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, et al. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma: Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre-The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer.* 2018; 126: 210–216, doi: [10.1016/j.lungcan.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.012), indexed in Pubmed: [29179916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179916/).
- Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer.* 2018; 126: 217–223.
- Figueiredo A, Almeida MA, Almodovar MT, et al. Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pulmonology.* 2020; 26(1): 10–17, doi: [10.1016/j.pulmoe.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.06.001), indexed in Pubmed: [31630986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630986/).
- Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(3), doi: [10.1136/jitc-2020-001865](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001865), indexed in Pubmed: [33737339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737339/).
- Velcheti V, Chandwani S, Chen X, et al. First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic PD-L1-positive NSCLC: real-world analysis of time on treatment. *Immunotherapy.* 2019; 11(10): 889–901, doi: [10.2171/imt-2019-0061](https://doi.org/10.2171/imt-2019-0061), indexed in Pubmed: [31181973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181973/).
- O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1986; 4(11): 1604–1614, doi: [10.1200/jco.1986.4.11.1604](https://doi.org/10.1200/jco.1986.4.11.1604).
- Vokes EE, Ready N, Filip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018; 29(4): 959–965, doi: [10.1093/annonc/mdy041](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy041), indexed in Pubmed: [29408986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408986/).

11. Grossi F, Genova C, Crinò L, et al. Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 123: 72–80, doi: [10.1016/j.ejca.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.011), indexed in Pubmed: [31671314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671314/).
12. Kitadai R, Okuma Y, Hakozaki T, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(3): 777–785, doi: [10.1007/s00432-019-03104-w](https://doi.org/10.1007/s00432-019-03104-w), indexed in Pubmed: [31828427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828427/).
13. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
14. Wang S, Hu C, Xie F, et al. Use of Programmed Death Receptor-1 and/or Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 667–683, doi: [10.2147/OTT.S235714](https://doi.org/10.2147/OTT.S235714), indexed in Pubmed: [32158220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158220/).
15. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019; 129: 35–40, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.025).
16. Mansfield AS, Herbst RS, Castro G, et al. Outcomes with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with PD-L1–positive NSCLC with brain metastases: Pooled analysis of KEYNOTE-001, -010, -024, and -042. *Ann Oncol*. 2019; 30: v604–v606, doi: [10.1093/annonc/mdz260.004](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.004).
17. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(8): 1146–1155, doi: [10.1016/j.jtho.2018.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.025), indexed in Pubmed: [29730379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730379/).
18. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
19. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2018; 119: 14–20, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.02.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.017), indexed in Pubmed: [29656747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656747/).
20. Lai G, Alvarez J, Yeo J, et al. Randomised Phase 2 Study of Nivolumab (N) Versus Nivolumab and Ipilimumab (NI) Combination in EGFR Mutant NSCLC OAO1.06 WCLC2020.
21. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1321–1328, doi: [10.1093/annonc/mdz167](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167), indexed in Pubmed: [31125062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125062/).
22. Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, et al. Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(3), doi: [10.1136/jitc-2020-001882](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001882), indexed in Pubmed: [33737340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737340/).
23. Ruiz-Bañobre J, Areses-Manrique MC, Mosquera-Martínez J, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(6): 1078–1085, doi: [10.21037/tlcr.2019.11.07](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.07), indexed in Pubmed: [32010585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010585/).
24. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3): 351–357, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.4771](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771), indexed in Pubmed: [29327044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327044/).
25. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2019; 39(2): 815–825, doi: [10.21873/anticancer.13180](https://doi.org/10.21873/anticancer.13180), indexed in Pubmed: [30711962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711962/).
26. Hakozaki T, Hosomi Y, Kitadai R, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy for patients with massive non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(11): 2957–2966, doi: [10.1007/s00432-020-03271-1](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03271-1), indexed in Pubmed: [32462297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462297/).