

## PD-L1 inhibitorius atezolizumabas▼, skirtas gydyti išplitusį NSLPV po anksčiau taikytos chemoterapijos

PD-L1 INHIBITOR ATEZOLIZUMAB▼ – FOR NSCLC TREATMENT AFTER PRIOR CHEMOTHERAPY

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Atezolizumabas – tai PD-L1 inhibitorius, patvirtintas II eilės gydymui vietiškai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV), nes jo veiksmingumas ir saugumas patvirtintas II ir III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, kuriais remiantis, atezolizumabas lėmė ilgesnę plaučių vėžiu sergančiųjų gyvenimo trukmę, lyginant su docetakseliu, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, ir sukėlė mažiau šalutinių poveikių. Tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis preparatas gydyti NSLPV, esant ligos progresavimui po taikyto chemoterapinio gydymo platinos pagrindu.

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, imunoterapija, atezolizumabas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PD-L1).

**Summary.** Atezolizumab – PD-L1 inhibitor, approved for the second line treatment of patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Approval was based on its clinical benefit in phase II and phase III trials, in which atezolizumab significantly prolonged overall survival relative to docetaxel, regardless of PD-L1 status and was related with less adverse events. It is safe and effective immunotherapy drug for NSCLC patient with disease progression who have previously received platinum based chemotherapy.

**Keywords:** lung cancer, immunotherapy, programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

### IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtinumą sukeliančių onkologinių ligų. Kaip ir kitų onkologinių ligų, taip ir plaučių vėžio vystymasis – tai daugiapakopis procesas, kuriame vieną svarbiausių vaidmenų atlieka imuninė sistema [1]. Ji atpažįsta bei sunaikina mutavusias ląsteles, tačiau vėžinės ląstelės geba išvengti imuninės sistemos priežiūros.

Siekiant sukurti veiksmingesnį plaučių vėžio gydymą, pradėti moksliniai tyrimai vėžio imunologijos srityje, kurių pirminiai rezultatai buvo kontraversiški, tačiau atrasti imuninės kontrolės mechanizmai lėmė tikrą proveržį onkologinių ligų imunoterapijos srityje. Remiantis tyrimų rezultatais, sukurti imunoterapiniai preparatai, kurie patvirtinti ir sėkmingai vartojami klinikinėje praktikoje. Vieni tokių yra antikūnai prieš programuotos ląstelės žūties baltymo ligandą 1 (PD-L1) ir programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (PD-1), kurių veiksmingumas ir pranašumas prieš įprastinę chemoterapiją docetakseliu gydant išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) įrodytas atliekant klinikinius tyrimus ir teikia daug vilčių.

Atezolizumabas – monokloninis imunoglobulino (Ig) G1 antikūnas prieš PD-L1 [2]. PD-L1 – tai imuninės sistemos kontrolės taškas – baltymas, ekspresuo-

jamas ant navikinių ir naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, kuris atlieka esminį vaidmenį vystantis ir augant navikui, aktyvuodamas navikinių ląstelių pabėgimą nuo imuninės sistemos [3]. PD-L1 jungdamasis su PD-1 ir ląstelės paviršiaus baltymais, randamais ant aktyvuotų antigenų pateikiančių ląstelių (B7-1, taip pat žinomu kaip CD80), slopina imuninės sistemos, kovojančios su navikinių ląstelių susidarymu, veiklą [1]. Atezolizumabas, jungdamasis su PD-L1, sukelia skirtingą poveikį nei anti-PD-1 antikūnai. Blokuojant PD-L1 ir PD-1 sąveiką, aktyvuojama iki tol slopinta imuninė sistema kovai su navikinėmis ląstelėmis. Be to, blokuojamas ir PD-L1 bei B7-1 jungimasis, todėl sustiprinamas imuninės sistemos atsakas [3]. Taip pat svarbu pažymėti, kad PD-L1 blokavimas vyksta tiesiogiai, tuo tarpu PD-L2 bei PD-1 sąveika išlieka nepažeista. Manoma, kad tokiu būdu palaikoma periferinės imuninės sistemos homeostazė, todėl sumažinama sunkaus uždegiminio plaučių toksiškumo rizika [1, 3]. Atezolizumabas – tai pirmasis PD-L1 inhibitorius, kurio veiksmingumas pagrįstas II ir III fazės klinikinių tyrimų POPLAR ir OAK duomenimis.

### KLINIKINIAI TYRIMAI POPLAR IR OAK

Atezolizumabo veiksmingumas patvirtintas II fazės POPLAR ir III fazės OAK klinikinių tyrimų duomeni-

# Farmakoterapija

mis, kurių metu vaisto veiksmingumą įrodė vidutinė bendrojo išgyvenamumo trukmė, lyginant su docetakseliu, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką.

POPLAR – tai II fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 287 sergantieji NSLPV, kuriems nustatytas ligos progresavimas po skirto chemoterapinio gydymo. Pacientai, kuriems nustatyta aktyvių arba negydytų smegenų metastazių ir prieš tai buvo gydyti docetakseliu bei preparatais veikiančiais į su citotoksiniais T limfocitais susijusį antigeną 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), CTLA-4, PD-1, PD-L1 arba T ląsteles kostimuliuojančią molekulę, priklausančią naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus šeimai (angl. *T-cell costimulatory molecule, a member of the tumor necrosis factor receptor family*, CD137), nebuvo įtraukti į tyrimą. [3].

POPLAR klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad atezolizumabas, lyginant su docetakseliu, statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą (atitinkamai 12,6 mėn. ir 9,7 mėn.; rizikos santykis (RS) 0,69; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,52–0,92) [1].

OAK – tai atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 1225 pacientai, kuriems nustatytas IIIB ir IV stadijos nesmulkiųjų (plokščiųjų ir neplokščiųjų) ląstelių plaučių vėžio progresavimas, kai prieš tai buvo taikytas chemoterapinis gydymas platinos pagrindu. Remiantis PD-L1 raiška, naviko histologija ir iki tol taikytos chemoterapijos eilių skaičiumi, pacientai suskirstyti į pogrupius. Gydymui skirtas atezolizumabas 1200 mg i/v kas tris savaites arba docetakselis 75 mg/m<sup>2</sup>, kas tris savaites. Gydymas tęstas iki nepriimtino toksiškumo arba ligos progresavimo. Svarbu pažymėti, jog, stebint klinikinį gydymo poveikį, tyrėjo sprendimu buvo tęsiamas gydymas atezolizumabu po nustatyto ligos progresavimo.

Atliekant pirminę OAK klinikinio tyrimo analizę (po 21 mėn. trukmės stebėsenos), analizuoti 850 iš 1225 įtrauktų pacientų rezultatai. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai sergančiųjų NSLPV, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, buvo geresni atezolizumabo gydymo grupėje, kurioje mediana siekė 13,8 mėn. (95 proc. PI 11,8–15,7), lyginant su gydymo grupe docetakseliu, kurioje mediana siekė 9,6 mėn. (nuo 8,6 iki 11,2 mėn.; RS 0,73 (95 proc. PI 0,62–0,87), p=0,0003 (1 pav. A) [1]. Nors pacientai, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, t. y. ≥50 proc. ant navikinių ląstelių ir ≥10 proc. ant naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, gavo didžiausią naudą gydant atezolizumabu (vidutinis bendrasis išgyvenamumas atezolizumabo grupėje – 20,5 mėn., docetakselio grupėje – 8,9 mėn.) (1 pav. B). Pacientai, kuriems nenustatyta PD-L1 raiška arba raiškos intensyvumas buvo <1 proc., taip pat gavo didesnę naudą skiriant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu (vidutinis bendrasis išgyvenamumas atitinkamai 12,6 mėn. ir 8,9 mėn.) (1 pav. C). Taigi,

OAK tyrimo rezultatai parodė atezolizumabo naudą ir bendrojo išgyvenamumo pagerėjimą visose grupėse, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos (1 pav. D). [1, 3]. Atliekant išplėstinę OAK klinikinio tyrimo analizę, po papildomų 7 mėn. stebėsenos, rezultatai taip pat parodė atezolizumabo gydymo naudą prieš monoterapiją docetakseliu (1 pav. D).

## VEIKSMINGUMO REZULTATAI

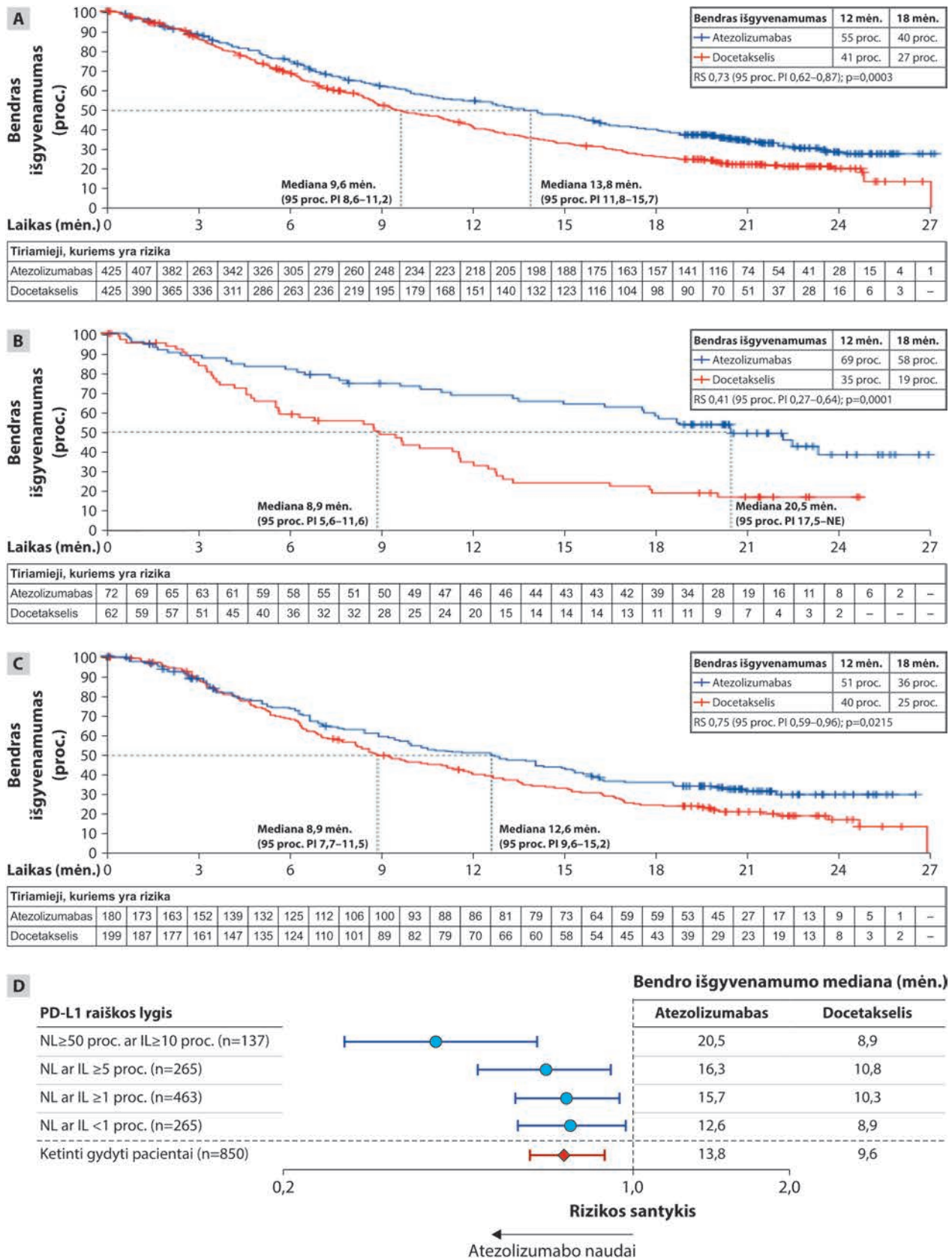
Tiek POPLAR, tiek OAK klinikinio tyrimų duomenimis, išgyvenamumas be ligos progresavimo, gydant atezolizumabu arba docetakseliu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė [3]. POPLAR tyrimo duomenimis, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 2,7 mėn. atezolizumabo grupėje, 3 mėn. – docetakselio grupėje (RS 0,94 proc.; 95 proc. PI 0,72–1,23), OAK tyrimo duomenimis, atitinkamai 2,8 mėn. ir 4 mėn. (RS 0,95 proc.; PI 0,82–1,10) [1, 3]. Panašūs rezultatai nustatyti visuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

Nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų vertinant bendrąjį atsaką, kuris svyravo tarp 13–15 proc. [1, 3], tačiau vidutinė atsako trukmė statistiškai patikimai ilgesnė (p<0,05) atezolizumabo grupėje lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 14,3 mėn. ir 7,2 mėn. POPLAR bei 16,3 mėn. ir 6,2 mėn. OAK tyrime) [1, 3].

Tokie bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai gali būti sąlygoti kelių priežasčių. Viena jų galėtų būti pradinis naviko tūrio padidėjimas dėl suaktyvėjusio imuninio atsako ir imuninių ląstelių infiltracijos. Taip pat galimas uždelstas priešnavikinis veikimas arba imuninės sistemos aktyvacija po nustatyto ligos progresavimo, kuri gali būti išlaikoma tęsiant gydymą [1]. Taigi, išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai nepakankamai įvertina klinikinę naudą, matuojamą pagal bendrąjį išgyvenamumą [1]. Taip pat galima daryti prielaidą, kad RECIST v1.1 paremtos baigtys ir statistiniai dydžiai, tokie kaip išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrojo atsako rodiklis, gali nepakankamai įvertinti bendrojo išgyvenamumo naudą taikant gydymą imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriais [3].

## VEIKSMINGUMAS TĘSIANT GYDYMĄ PO LIGOS PROGRESAVIMO NUSTATYMO

Išgyvenamumo prailgėjimo, tęsiant gydymą po ligos progresavimo nustatymo, sąvoka jau buvo pristatyta klinikuose tyrimuose, tiriant epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *Epidermal Growth Factor*, EGFR) inhibitorių veiksmingumą. OAK tyrimo duomenimis, tas pats poveikis galimas ir taikant gydymą atezolizumabu [1]. Šie duomenys skatina tolesnę atezolizumabo skyrimą, esant nustatytam ligos progresavimui iki tol, kol stebima klinikinė nauda.



1 pav. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai ketintų gydyti pacientų grupėje, priklausomai nuo PD-L1 raiškos. Kaplan-Mejerio bendrojo išgyvenamumo rezultatai: ketintų gydyti pacientų grupėje (A), NL3 ir IL3 grupėje (B), NL0 ir IL0 grupėje (C). Bendrojo išgyvenamumo mediana PD-L1 pogrupiuose

Santrumpos: NL – navikinės ląstelės, IL – imuninės ląstelės, NE – nevertinama, RS – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

# Farmakoterapija

POPLAR ir OAK klinikinių tyrimų metu daliai pacientų, esant teigiamam klinikiniam poveikiui, tyrėjo sprendimu tęstas gydymas atezolizumabu, nepaisant nustatyto ligos progresavimo (n=61 POPLAR, n=168 OAK) ir stebėti geresni bendro išgyvenamumo rezultatai, lyginant su atezolizumabo ir docetakselio grupėmis, kai skirtas kitas priešvėžinis gydymas (atitinkamai 11,8 mėn., 9,2 mėn. ir 9,7 mėn., POPLAR tyrimo duomenimis, bei 12,7 mėn., 8,8 mėn. ir 9,6 mėn., OAK tyrimo duomenimis) [3].

## VEIKSMINGUMAS ESANT LIGOS IŠPLITIMUI Į GALVOS SMEGENIS

Galvos smegenų metastazės yra dažna pažengusio NSLPV komplikacija. Jos pasireiškia 20–40 proc. pacientų (dažnai per pirmus dvejus metus nuo diagnozės nustatymo) ir susijusios su blogesniu išgyvenamumu bei turi mažai sisteminio gydymo galimybių [4].

OAK yra pirmas atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai, sergantys NSLPV su metastazėmis galvos smegenyse (nesukeliančiomis simptomatikos ir gydytomis) bei vertintas anti-PD-L1 imunoterapinio gydymo veiksmingumas šiame pogrupyje. Atezolizumabo ir docetakselio grupėse maždaug 14 proc. pacientų nustatytos besimptomės galvos smegenų metastazės, kurioms gydyti taikyta spindulinė terapija arba atlikta operacija (61 iš 425 atezolizumabo ir 62 iš 425 docetakselio grupėje). Atliekant duomenų analizę pacientų, kuriems nustatytos neurologinės simptomatikos nesukeliančios ir gydytos galvos smegenų metastazės, atezolizumabo grupėje užfiksuotas polinkis į geresnius bendrojo išgyvenamumo rodiklius (16,2 mėn.), lyginant su docetakselio grupe (11,9 mėn.) (RS=0,74, 95 proc. PI: 0,49–1,13; p=0,1633) (2 pav.) [1, 4].

Atezolizumabo grupėje registruojama mažiau su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, sunkių nepageidaujamų poveikių ir su gydymu susijusių neurologinių nepageidaujamų poveikių, lyginant su docetakselio grupe, nepaisant galvos smegenų metastazių anamnezės. Pacientų pogrupiui su jau nustatytomis galvos smegenų metastazėmis naujų neurologinę

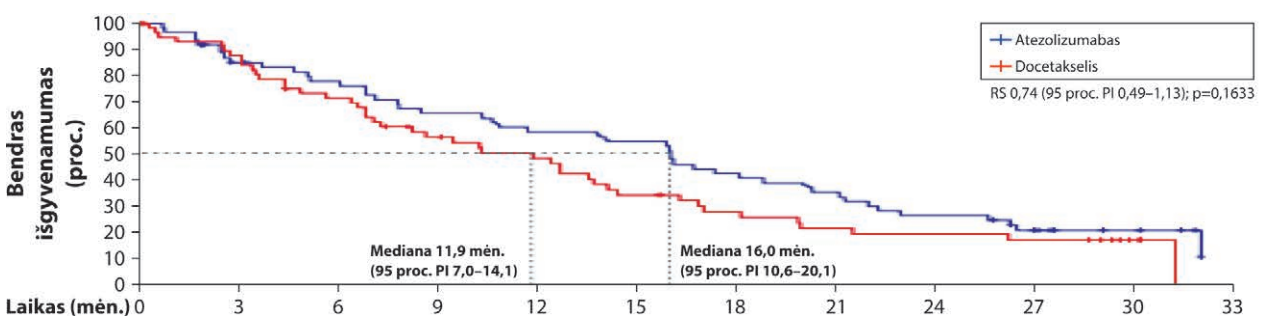
simptomatiką sukeliančių galvos smegenų pažeidimų rizika per 6–24 mėn. buvo mažesnė taikant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu [4].

Taigi, priešingai nei ankstesniuose PD-1 inhibitorių klinikiniuose tyrimuose, OAK tyrimo rezultatai parodė teigiamą atezolizumabo poveikį pacientams, kuriems nustatytas ligos išplitimas į centrinę nervų sistemą (CNS) [1, 4]. Siekiant paaiškinti šį teigiamą poveikį, tęsti tyrimai ir iškeltos kelios hipotezės. Manoma, kad mutacijų skirtumai tarp pirminio naviko ir jo metastazių galvos smegenyse gali sąlygoti geresnę atsaką į imunoterapinį gydymą CNS. Taip pat keliami hipotezė, kad spindulinė terapija didina metastazių galvos smegenyse naviko mutacijų kiekį ir keičia naviko mikroaplinkos imuninį profilį, todėl sudaromos sąlygos veiksmingam į PD-L1 nukreiptam gydymui. Galiausiai, daroma išvada, kad kaip ir transtuzumabas, atezolizumabas gali sukelti teigiamą poveikį CNS kontrolei dėl pagerėjusios atezolizumabo penetracijos per kraujo – smegenų barjerą ir (arba) keičiant imuninį atsaką už CNS ribų [4].

## SKYRIMO REKOMENDACIJOS

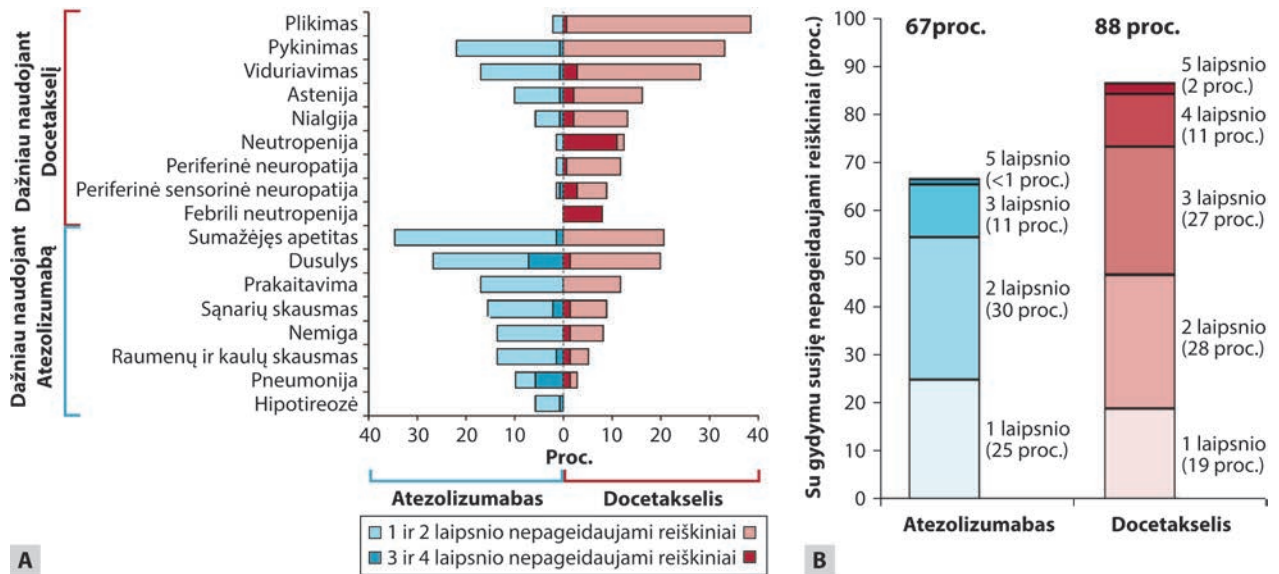
Remiantis naujausiomis JAV Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) rekomendacijomis, atezolizumabo skyrimas indikuotinas gydyti II ir III eilės lokaliai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų (plokščiųjų ir neplokščiųjų) ląstelių plaučių vėžį, esant ligos progresavimui po taikytos I arba II eilės chemoterapijos platinos pagrindu (IA lygio rekomendacija) [5, 6]. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, esant didesnei PD-L1 raiškai nustatytas polinkis į geresnę atsaką, taikant imunoterapinį gydymą atezolizumabu teigiamas atsakas užfiksuotas esant žemai PD-L1 raiškai arba jos nenustačius, todėl PD-L1 tyrimas, sprendžiant dėl atezolizumabo skyrimo, neindikotinas (IA lygio rekomendacija) [5, 6].

Remiantis minėtų klinikinių tyrimų rezultatais ir pasaulinėmis rekomendacijomis, atezolizumabas jau patvirtintas JAV, Europoje ir Japonijoje, o nuo



2 pav. Pacientų, kuriems nustatytos besimptomės ir gydytos galvos smegenų metastazės, bendrasis išgyvenamumas

Santrumpos: RS – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.



**3 pav. Šalutiniai poveikiai: šalutiniai poveikiai (visų priešasčių), kurie tarp tiriamųjų grupių skyrėsi  $\geq 5$  proc. (A); šalutinių poveikių proporcijos pagal laipsnį (B)**

2018 m. lapkričio 9 d., remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-1263 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo – ir Lietuvoje. Atezolizumabas įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Skirimo indikacija: sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai liga progresuoja po taikyto gydymo chemoterapija platinos pagrindu (pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) atžvilgiu teigiamas navikas, prieš pradėdant vartoti atezolizumabą, taip pat turi būti skirtas tikslinis navikų gydymas). Šis gydymas kompensuojamas 100 proc. [7].

### SAUGUMO REZULTATAI

Atezolizumabas – tai ne tik veiksmingas, tačiau ir saugus bei gana gerai toleruojamas imunoterapinis preparatas, sukeltis mažiau šalutinių poveikių nei įprastinė chemoterapija docetakseliu. I fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 277 tiriamieji, monoterapija atezolizumabu, skiriant 1–20 mg/kg dozę kas tris savaites, parodė ne tik ilgalaikį priešvėžinį poveikį gydant NSLPV, tačiau ir gerą vaisto toleravimą. Nustatyta tikslinė vaisto dozė – 15 mg/kg kas tris savaites, kurios atitiktumu – fiksuota 1200 mg dozė kas tris savaites toliau vartota II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose [1, 3]. Remiantis šių tyrimų duomenimis, patvirtinta ir rekomenduojama atezolizumabo dozė – 1200 mg, skiriama intravenine infuzija kas tris savaites.

Farmakokinetinėms atezolizumabo savybėms neturi įtakos paciento amžius, lytis, kūno svoris, rasė, lengvas arba vidutinis inkstų funkcijos nepakankamumas, nedidelio laipsnio kepenų funkcijos

nepakankamumas, PD-L1 raiška arba funkcinė būklė. Skiriant atezolizumabą, dozės redukavimas nerekomenduojamas [1].

POPLAR ir OAK tyrimų duomenimis, su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, kaip ir 3–4 laipsnio šalutiniai poveikiai, rečiau fiksuoti skiriant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu (3 pav. B) [1, 3]. Dažniausi šalutiniai poveikiai, skiriant gydymą docetakseliu ir atezolizumabu, pateikiami grafike (3 pav. A). Gydant atezolizumabu, rečiau konstatuoti gydymo nutraukimo dėl šalutinių poveikių atvejai (8 proc. – atezolizumabo grupėje ir 19 proc. – docetakselio grupėje), o šalutiniai poveikiai, susiję su hospitalizacija, atezolizumabo grupėje buvo net 40 proc. retesni lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 0,08 ir 0,14 per mėn.,  $p=0,0004$ ) [3]. Vėžio imunoterapija, skiriant imuninės sistemos taškų inhibitorius, taip pat susijusi su padidėjusia šalutinių poveikių rizika, kuri turi įtakos imuninei sistemai (pvz., pneumonitas, intersticinė plaučių liga, hepatitas, kolitas arba viduriavimas, endokrininės sistemos sutrikimai, meningoencefalitas, neuropatija, pankreatitas) [3]. Didžioji dalis šių poveikių, nustatytų klinikinių tyrimų metu, buvo žemo laipsnio ir valdomi bei neturėjo neigiamo poveikio išgyvenamumui taikant gydymą atezolizumabu [3].

### APIBENDRINIMAS

Atezolizumabas – tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis vaistas, patvirtintas gydyti II ir tolesnės eilės lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių), esant nustatytam ligos progresavimui, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos po skirto chemoterapinio gydymo platinos pagrindu. PD-L1 raiškos tyrimas prieš atezolizumabo

# Farmakoterapija

skyrimą neindikotinas, nes bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas, taikant gydymą atezolizumabu, nustatytas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos lygio naviko arba naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „Roche Lietuva“

▼ *Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt).*

## LITERATŪRA

1. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066):255-65.
2. Von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer*. 2019; 107:124-32.
3. Blair HA. Atezolizumab: A review in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol*. 2018; 13(3):399-407.
4. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Parke K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer*. 2019; 128:105-12.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(4):192-237.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2019 Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.nccn.org>
7. LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA. Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2000 m. sausio 28 d. Nr. 49, galiojanti suvestinė redakcija nuo 2019 m. balandžio 1 d. [interaktyvus] [žiūrėta 2019-03-30]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt>