

## Plaučių vėžio imunoterapija

### LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Imunoterapija – tai gydymo metodas, kurio metu siekiama panaudoti ir (arba) suaktyvinti imuninės sistemos veikimo mechanizmus ir taip naikinti piktybines ląsteles, sukėlusias ligą. Navikų imunoterapija nėra naujas gydymo metodas, tačiau mokslininkams ilgai nepavyko atkurti sergančiojo onkologine liga imuninio atsako. Tik pastaraisiais metais klinikiniai tyrimai nustatė imunoterapijos veiksmingumą ir, remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad imunoterapija gali tapti pagrindiniu vėžio gydymo metodu.

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, imunoterapija, imuninė sistema, citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4), programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PDL-1).

**Summary.** The immune system plays a crucial role in protecting the body against cancer by recognizing and destroying cells it perceives as foreign. Cancer immunity strategies aim to restore immunity systems abilities to mobilize an antitumor immune response. Immunotherapy is an existing area of cancer research and treatment, which is showing promising results for people with advanced lung cancers.

**Key words:** lung cancer, immune system, immunotherapy, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

#### IVADAS

Imunoterapijos tikslas – įveikti imuninės sistemos slopinimą ir atkurti efektyvų specifinį priešvėžinį atsaką. Navikų imunoterapija pagal veikimo pobūdį skirstoma į aktyvią ir pasyvią, pagal specifškumą navikiniam antigenam – į specifinę ir nespecifinę, tačiau klinikinėje praktikoje dažniausiai skirstoma į tris pagrindinius tipus: nespecifinę arba adjuvantinę terapiją; taikinių terapiją (monokloniniai antikūnai, monokloniniai antikūnai su naviku susijusiam antigenui (mAbs), mažų molekulių inhibitoriai); skiepus [1]. Nespecifinės imunoterapijos vaistams priskiriami citokinai ir kiti cheminiai veiksniai, kurie stimuliuoja imuninį atsaką. Sintetiniai citokinai stimuliuoja imuninių ląstelių augimą ir proliferaciją, kurios naikina navikines ląsteles. Antrajam tipui priskiriami monokloniniai antikūnai, kurie jungiasi prie specifinių antigenų ir tiesiogiai „puola“ piktybines ląsteles arba pažymi jas sunaikinimui. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, yra šie tipai: 1) mAbs, kurie perneša vaistus arba toksinus į ląsteles–taikinius; 2) mAbs, kurie pažymi sunaikinimui ląsteles; 3) mAbs, kurie blokuoja signalinį kelią, taip sustabdydami ląstelių augimą ir (arba) proliferaciją. Trečiajam imunoterapijos tipui priskiriami skiepai. Tai yra antigenai, kurie pagaminti iš vėžinių ląstelių, siekiant stimuliuoti imuninę sistemą ir taip naikinti navikines ląsteles.

Imunoterapija teikia daug vilčių sergantiesiems plaučių vėžiu. Ši onkologinė liga ilgai laikyta mažai imunogeniška piktybine liga, tačiau naujausi klinikiniai tyrimai atskleidė naujas imunoterapijos galimybes gydant plaučių vėžį.

#### IMUNINĖS SISTEMOS SVARBA GYDANT VĖŽĮ

Imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją atpažindama ir sunaikindama navikines ląsteles ir užkirsdama kelią vėžiui vystytis bei augti. Imuninėse ląstelėse yra daug pusiausvyrą kontroliuojamųjų veiksnių, kurie gali aktyvuoti imuninę sistemą, sustiprindami gynybinę funkciją arba slopinti jos veikimą, kad nebūtų labai aktyvi ir „nepultų“ savų sveikų ląstelių. Tačiau navikinės ląstelės sukelia imunosupresinę aplinką, taip slopindamos priešvėžinį imuninį atsaką. Šis procesas vadinamas imuninės sistemos priežiūra [2]. Imuninės sistemos priežiūra susideda iš trijų pagrindinių etapų, tai yra eliminacijos (angl. *elimination*), kai imuninė sistema kovoja prieš naviką t. y. naikina navikines ląsteles; pusiausvyros (angl. *equilibrium*) tarp naviko augimo ir imuninės sistemos poveikio imuninėmis ląstelėmis ir išvengimo (angl. *evasion*), t. y. navikinių ląstelių pabėgimo nuo imuninės sistemos priežiūros (naviko progresavimas) (1 pav.) [3]. Sėkmingą pakitusių ląstelių sunaikinimą lemia įgimto ir įgyto imuniteto komponentai (makrofagai, NK ląstelės, citotoksiniai T limfocitai) ir šis procesas baigiasi navikinių ląstelių pašalinimu. Tačiau ne visada imuninė sistema atpažįsta pakitusias ląsteles ir taip navikinėms ląstelėms pavyksta išvengti sunaikinimo. Šiuo atveju tarp imuninės sistemos efektorinių ląstelių ir piktybinių navikinių ląstelių nusistovi pusiausvyra, dėl to slopinamos specifinės priešnavikinės reakcijos, užkertamas kelias efektyviam naviko antigeno atpažinimui, stimuliuojama reguliacinių supresinių ląstelių veikla. Navikas suformuoja sau palankią imuninę sistemą slopinančią mikroaplinką.

Laikui bėgant, navikinėse ląstelėse įvyksta mutacijos ir jos įgyja naujų savybių, kurių imuninė sistema negali kontroliuoti – prasideda naviko progresavimas. Tačiau, gebėjimas išvengti imuninės sistemos priežiūros yra svarbi navikinio proceso savybė, kuri lemia piktybinės ligos vystymąsi ir progresavimą [4].

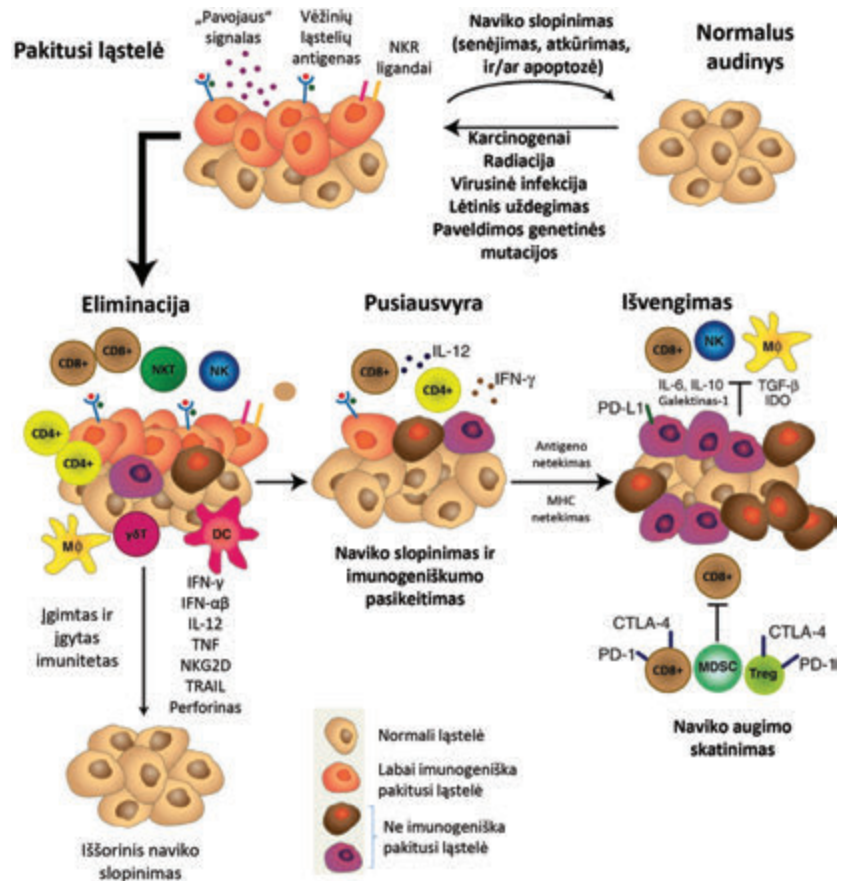
## NAVIKO IMUNINIS CIKLAS

Naviko imuninis ciklas – tai imuninis atsakas, nukreiptas navikinių ląstelių sunaikinimui (2 pav.) [5]. Kitaip tariant, tai yra savaiminis ciklinis procesas, kurį lemia imuninę sistemą stimuliuojamieji veiksniai, galintys sustiprinti T ląstelių atsaką ir imuninę sistemą slopinamieji veiksniai. Veiksmingas imuninis atsakas prieš naviką sudarytas iš septynių etapų: 1) navikinių ląstelių antigenų išsiskyrimas vykstant onkogenezei; 2) navikinių ląstelių antigenų pateikimas į limfmazgį, t. y. dendritinės ląstelės navikinių ląstelių antigeną identifikuoja, fagocituoja, pristato į limfmazgus ir pateikia T ląstelėms; 3) sukliamas imuninis atsakas: aktyvinamos T ląstelės; 4) T ląstelių migracija į naviką; 5) naviko infiltracija T ląstelėmis; 6) T ląstelės atpažįsta navikines ląsteles pagal anksčiau nustatytus išsiskyrusius antigenus; 7) navikinių ląstelių žūtis: T ląstelės sunaikina navikines ląsteles [6].

Sergantiesiems plaučių vėžiu, naviko imuninio ciklo veikla nėra veiksminga. Pavyzdžiui, dendritinės ląstelės negeba aptikti navikų antigenų arba T ląstelės atpažįsta navikų antigenus kaip savarankiškus, o ne kaip efektoriaus atsakus arba T ląstelės negeba infiltruoti naviko bei naviko mikroaplinkoje esantys veiksniai gali slopinti T ląstelių funkcijas. Tačiau, navikų imunoterapijos tikslas – navikų imuninio ciklo atkūrimas ir imuninės sistemos slopinimo panaikinimas, kad imuninė sistema gebėtų kontroliuoti navikų augimą bei plitimą organizme.

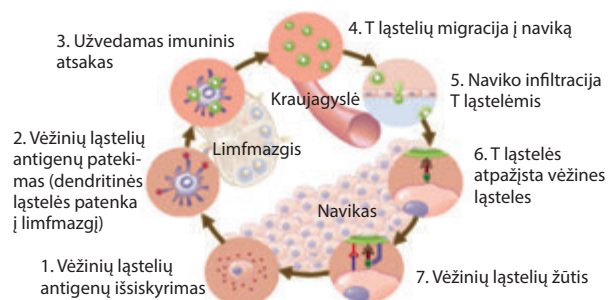
## IMUNINIO SIGNALO KONTROLĖS INHIBITORIAI

Naviko imuninis ciklas puikiai iliustruoja imunoterapijos poveikio mechanizmus bet kuriame ciklo etape. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4) ir programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1)



1 pav. Naviko ir imuninės sistemos tarpusavio sąveika (modifikuota pagal Schreiber RD ir kt., 2011)

NKR ligandai – natūralių žudikų receptorių ligandai; NK – NK ląstelė; CD4+ – CD4+ T ląstelė; CD8+ – CD8+ T ląstelė; M0 – makrofagas; DC – dendritinė ląstelė; Treg – Treg ląstelė; MDSC – mieloidinės kilmės supresinės ląstelės.



2 pav. Naviko imuninis ciklas (modifikuota pagal Chen DS ir kt., 2013)

bei programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1 (PD-L1) [7].

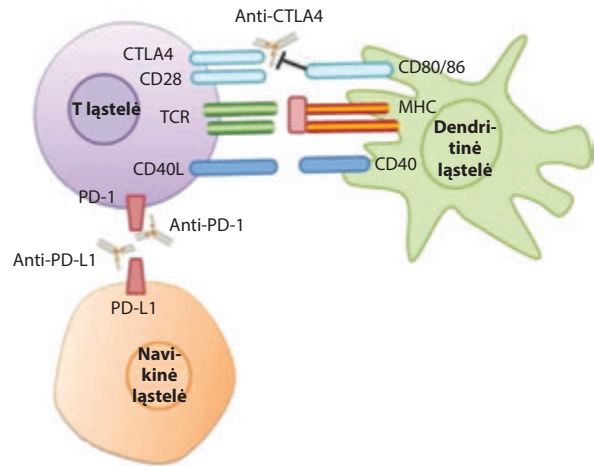
Citotoksinės T ląstelės aktyvuojamos jungiantis T ląstelių receptoriui su MHC molekule. CTLA-4 antigenas aptinkamas T ląstelių paviršiuje ir veikia T ląstelių aktyvumą, konkuruodamas su CD28, taip slopindamas T ląstelių funkciją [8] (3 pav.). CTLA-4 antikūnai blokuoja per CTLA-4 perduodamus T ląsteles slopinamuosius signalus, padidina reaktyvių T efektorinių ląstelių skaičių ir šios mobilizuojamos

# Farmakoterapija

tiesioginiam T ląstelių imuniniam atsakui prieš navikinės ląstelės. Be to, užblokovus CTLA-4 gali susilpnėti reguliacinių T ląstelių funkcija, o tai gali sustiprinti imuninį atsaką prieš naviką. CTLA-4 antikūnai taip pat gali selektyviai sumažinti navike esančių reguliacinių T ląstelių skaičių ir dėl to padidinti T efektorinių bei T reguliacinių ląstelių santykį jame bei skatinti navikinių ląstelių žūtį [8]. Pirmasis šios imunoterapijos grupės vaistas, kurį 2011 m. patvirtino JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) melanomai gydyti yra ipilimumabas [9]. Kitas CTLA-4 antikūnas yra tremelimumabas. Nors monoterapija tremelimumabu nedavė reikšmingų rezultatų gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [10], tačiau atliekami klinikiniai tyrimai ir vilčių sergantiesiems plaučių vėžiu teikia CTLA-4 antikūnų skyrimas kartu su chemoterapija [11]. II fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergantiesiems išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, skiriant kompleksinį gydymą ipilimumabu kartu su karboplatina ir paklitakseliu, reikšmingai prailgėja laikotarpis be ligos progresavimo nei skiriant gydymą tik chemoterapija. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana reikšmingai ilgesnė, skiriant ipilimumabą chemoterapijos 1–4 ciklą pirmą dieną nei skiriant gydymą tik chemoterapija (atitinkamai – 5,68 mėn. ir 4,63 mėn.,  $p < 0,05$ ) bei išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana reikšmingai ilgesnė skiriant ipilimumabą chemoterapijos 3–6 ciklą pirmą dieną nei skiriant gydymą tik chemoterapija (atitinkamai – 5,52 mėn. ir 4,63 mėn.,  $p < 0,05$ ) [12].

PD-1 baltymas yra kitas T ląstelių receptorius, kuris jungiasi su PD-L1 tarp antigeną pateikiančios ląstelės ir navikinės ląstelės bei slopina T ląstelės aktyvumą, silpnėja imuninis atsakas [8] (3 pav.). PD-1 išreikštas ne tik ant aktyvuotų T ląstelių, bet ir ant B ląstelių bei NK ląstelių paviršiaus [13]. PD-1 sąveika su vienu iš dviejų jo ligandų PD-L1 ir PD-L2 sukelia signalinio kelio ir efektorinių T ląstelių funkcijos sutrikimus. PD-L1 gali būti aptinkamas daugelio įvairių ląstelių (pvz., T ląstelių, epitelinių arba endotelio ląstelių) paviršiuje bei gali būti nustatomas ir ant navikinių ląstelių. Padidėjusi PD-L1 raiška siejama su nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio blogesne prognoze [14]. Klinikinių tyrimų duomenimis, PD-1 ar PD-L1 inhibitoriai lemia ilgesnį bendrą išgyvenamumą lyginant su chemoterapija docetakseliu (skiriant jį antros eilės gydymui) ir teikia daug vilčių gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius. Nivolumabo veiksmingumas sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikytos I eilės chemoterapijos platinos pagrindu, įrodytas dviejų atsitiktinių imčių III fazės klinikinių tyrimų CheckMate 017 ir CheckMate 057 metu [15–16]. Klinikiniame tyrime CheckMate 017



**3 pav. Imuninio signalo kontrolės inhibitoriai: anti-CTLA-4, anti-PD-1 ir anti-PDL1 (modifikuota pagal Yang L ir kt., 2016)**

dalyvavo 272 plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, tyrime CheckMate 057 – 582 neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys asmenys. Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad nivolumabas reikšmingai sumažina mirties riziką palyginus su docetakseliu (41 proc. esant plokščiųjų ląstelių histologiniam plaučių vėžio tipui ir 27 proc. esant neplokščiųjų ląstelių histologiniam plaučių vėžio tipui). Sergančiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje buvo 9,2 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 7,3–13,3), docetakselio grupėje – 6,0 mėn. (95 proc. PI 5,1–7,3). Sergančiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje siekė 12,2 mėn. (95 proc. PI 9,7–15,0), docetakselio grupėje – 9,4 mėn. (95 proc. PI 8,1–10,7) [15–16]. 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino nivolumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu gydymo.

Kitas žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius yra pembrolizumabas, kurį 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir kai navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška. Pembrolizumabo veiksmingumas sergantiesiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu paremtas atsitiktinės imties II/III fazės klinikiniu tyrimu KEYNOTE – 010 (17). Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams nustatyta PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse (pasireiškimas bent 1 proc.). Į tyrimą įtraukti 1034 pacientai, kuriems skirtas pembrolizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis, arba docetakselis 75 mg/m<sup>2</sup>, kas tris savaites. Abiejose pembrolizumabu gydytų pacientų grupėse nustatyta reikšmingai ilgesnė išgyvenamumo trukmė palyginus su docetakselio grupe. Vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydytiems pembrolizumabu 2 mg/kg, siekė 10,4 mėn.,

pembrolizumabu 10 mg/kg – 12,7 mėn., docetakseliu – 8,5 mėn. Tačiau laikotarpis be ligos progresavimo tarp grupių reikšmingai nesiskyrė [17].

Atezolizumabas yra monokloninis IgG1 antikūnas prieš PD-L1. Tai pirmasis PD-L1 inhibitorius, kurio veiksmingumas pagrįstas II ir III fazės klinikinių tyrimų duomenimis. Į atsitiktinių imčių II fazės klinikinį tyrimą POLAR įtraukti 287 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po skirtos chemoterapijos. Šio tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, išgyvenamumas yra reikšmingai ilgesnis palyginus su pacientų, gydytų docetakseliu (atitinkamai – 12,6 mėn. ir 9,7 mėn.,  $p < 0,05$ ) [18]. Į atsitiktinių imčių III fazės klinikinį tyrimą OAK įtraukti 1225 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po skirtos chemoterapijos. Šie pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vienai sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio grupei skirtas gydymas atezolizumabu (1200 mg kas 3 sav.), kitai – docetakseliu (75 mg/m<sup>2</sup> kas tris savaites). Šio klinikinio tyrimo pirminė duomenų analizė parodė, kad pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu išgyvenamumas reikšmingai ilgesnis nei pacientų, kuriems skirtas gydymas docetakseliu ( $p = 0,0003$ ) nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos (įtraukiant ir pacientus, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc.) ir histologijos (tiek sergantiesiems pokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, tiek sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu). Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana atezolizumabo grupėje siekė 13,8 mėn. (95 proc. PI 11,8–15,7), docetakselio grupėje – 9,6 mėn. (95 proc. PI 8,6–11,2) [19]. 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino atezolizumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindo gydymo. Remiantis šio III fazės klinikinio tyrimo duomenimis 2017 m. liepos 20 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo Europos Komisijai suteikti rinkodaros teisę skirti atezolizumabą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos.

Nepaisant PD-1/PD-L1 inhibitorių veiksmingumo, tik ~20 proc. pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, konstatuotas atsakas į gydymą, o tai rodo galimą prognostinę žymenų svarbą. PDL-1 raiška buvo siejama su didesne atsako į gydymą PD-1/PD-L1 inhibitoriais tikimybe (23–83 proc.), nors, kita vertus, atsakas į gydymą imunoterapija nustatomas ir pacientams, kurių navikiniame plaučių audinyje nenustatoma PD-L1 raiška (9–20 proc.) [16, 20]. Ieškoma ir kitų geresnio atsako į gydymą imunoterapija prognostinių žymenų, vienas jų – rūkymas. Įdomu tai, kad imunoterapijos atsakas į gydymą rūkantiems asmenims yra

27–42 proc., kai tuo tarpu nerūkantiems pacientams – neviršija 10 proc. [20, 21]. Išlieka dar daug neatsakytų klausimų, todėl reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai, jų analizė, ieškant prognostinių žymenų, vertinant galimą jų tarpusavio sąveiką bei reikšmę imunoterapijos klinikiniam poveikiui.

Imuninę sistemą veikiantys priešnavikiniai vaistai pasižymi geru saugumu. Kitaip nei chemoterapijos sukeltas toksinis poveikis imunoterapijos nepageidaujamos reakcijos dažniau yra autoimuninės kilmės. Be to, dažnesnės nepageidaujamos reakcijos užregistruotos skiriant gydymą CTLA-4 antagonistais lyginant su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais. Imunoterapija PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais labiau siejama su 1 arba 2 sunkumo laipsnio autoimuniniais odos pažeidimais (išbėrimai) bei su autoimuniniais virškinamojo trakto pažeidimais (viduriavimas, kolitas) [22–24]. Be to, skiriant gydymą PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais, rekomenduojama gydymo metu stebėti skydliaukės funkciją dėl autoimuninio uždegimo, nes toksinės nepageidaujamos reakcijos pradžioje gali būti kliniškai nepastebimos. Viena retesnių, tačiau gyvybei grėsminga nepageidaujama reakcija yra pneumonitas, dažniau pasireiškiantis gydant PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais nei CTLA-4 antikūnais. Esant nedideliu laipsniu nepageidaujamoms reakcijoms paprastai gydymo imunoterapija nutraukti nereikia. Tik pasireiškus 3–4 laipsnio nepageidaujamiems poveikiams, rekomenduojama imunoterapiją nutraukti ir skirti gydymą sisteminiais gliukokortikosteroidais [25].

## APIBENDRINIMAS

Imunoterapija – tai naujas ir daug vilčių teikiantis žingsnis gydant plaučių vėžį. Šiuo metu atliekama daug klinikinių tyrimų, ieškoma naujų imunoterapijos poveikio galimybių, gydymo veiksmingumą nuspėjančių prognostinių žymenų, veiksmingesnių vaistų derinių ir mažiau nepageidaujamų reakcijų sukeliančių gydymo būdų.

## LITERATŪRA

1. Schuster M, Nechansky A, Kircheis R. Cancer immunotherapy. *Biotechnol J*. 2006; 1(2):138-47.
2. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014; 27:16–25.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011; 331(6024):1565-70.
4. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358(25):2704-15.
5. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1):1–10.
6. Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Trans Med*. 2015; 7(280):280-1.
7. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1974-82.
8. Yang L, Wang L, Zhang Y. Immunotherapy for lung cancer: advances and prospects. *Am J Clin Exp Immunol*. 2016; 5(1):1-20.

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8):711-23.
- Zatloukal P, Heo D, Park K, Kang J, Butts C, Bradford D, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15):8071a.
- Declerck S, Vansteenkiste J. Immunotherapy for lung cancer: ongoing clinical trials. *Future Oncol.* 2014; 10(1):91-105.
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2046-54.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26:677-704.
- Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* 2011; 28(3):682-8.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2):123-35.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17):1627-39.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027):1540-50.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POLAR): A multi-centre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030):1837-46.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, et al.; OAK Study Group. 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 Jan 21;389(10066):255-65.
- Garon E, Gandhi L, Rizvi N, Hui R, Balmanoukian AS, Patnaik A, et al. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK3475) and correlation with programmed death ligand (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 4):S1-41.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014; 515(7528):563-7.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2455-65.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (3):257-65.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DE, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2443-54.
- Howell M, Lee R, Bowyer S, Lorigan P. Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 88(2):117-23.