

A pembrolizumab szerepe a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében

GÁLFFY GABRIELLA, PUSKÁS RITA

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Gálffy Gabriella, Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, XII. Diós árok 1/C, tel.: 20-932-3169, e-mail: ggalfy@hotmail.com

Közlésre érkezett:

2017. január 17.

Elfogadva:

2017. január 23.

A tüdőrák nemcsak hazánkban, hanem a világon is a vezető daganatos halálok. Ezen belül is a nők tüdődaganatos megbetegedése és halálózása jelentősen emelkedett az elmúlt évek során. Hosszú évekig csak kemoterápiás lehetőségünk volt a tüdőrák kezelésében. A 2015-ös év nagy áttörést jelentett a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében egy új kezelési stratégia, az immunellenőrzőpont-gátlás megjelenésével. Az immunterápia az eddig szerény terápiás lehetőséget adó laphámrákos és dohányos adenokarcinómás betegeknél mutatott különösen kiemelkedő hatékonyságot, amelynek a hátterében a dohányzás okozta magas mutációs arányt igazolták a vizsgálatok. Az immunterápiás kezelések bevezetése nagy kihívást jelent az onkopulmonológiában, mind a jobb terápiás hatékonyság és a hosszabb túlélés, mind a kezelés melletti jobb életminőség, mind az eltérő mellékhatásprofil vonatkozásában. A pembrolizumab az első PD-1-gátló készítmény, amelyet első- és többedvonalban is törzskönyveztek a nem kissejtes tüdődaganatok kezelésében. *Magy Onkol* 61:107–110, 2017

Kulcsszavak: tüdőrák, immunterápia, PD-1-gátlók, PD-L1-gátlók, CTLA-4-gátlás, teljes túlélés, pembrolizumab

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death, not only in our country but also worldwide. It is particularly the incidence and mortality regarding females that have increased significantly in recent years. For many years chemotherapeutic treatments of lung cancer were the only way forward in the treatment of patients. In 2015 immunotherapy proved to be a great breakthrough in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), resulting from a new treatment strategy, described as immune checkpoint inhibition. Recent studies have shown the best efficacy of immunotherapy, especially in squamous cell lung cancer and the smoking-related non-squamous cell lung cancer which is explained by research regarding the high occurrence of increased mutation rate caused by smoking. The introduction of immunotherapy carries a great challenge for clinicians regarding the best therapeutic efficacy, longer survival, better quality of life as well as the management of the different profile of side effects. Pembrolizumab was the first PD-1 inhibitor, which was registered for first-line, second-line or greater treatment of non-small cell lung cancer.

*Gálffy G, Puskás R. Role of pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Magy Onkol* 61:107–110, 2017*

Keywords: lung cancer, immunotherapy, PD-1 inhibitors, PD-L1 inhibitors, CTLA-4 inhibition, overall survival, pembrolizumab

BEVEZETÉS

A tüdőrák nemcsak hazánkban, hanem a világon is a vezető daganatos halálok. Ezen belül is a nők tüdődaganatos megbetegedése és halálozása jelentősen emelkedett az elmúlt évek során [1]. Az évtizedek óta használt citotoxikus kemoterápia, sugárterápia és reszekciós műtét mellett 2005-től van lehetőség célzott kezelést alkalmazni, de csak azoknál az adenokarcinómás betegeknél, akiknél EGFR-, ALK- vagy ROS-mutáció igazolható [2]. EGFR-mutáció esetén a tirozinkináz-gátlókat [3], ALK-mutáció esetén ALK-inhibitorokat alkalmaznak. Azonban tudott, hogy az adenokarcinómás betegek 10%-ánál van csak EGFR-mutáció, és 4–6%-nál ALK-, illetve 1%-nál ROS-mutáció. Ahhoz, hogy tüdő-adenokarcinómában személyre szabott terápiát lehessen indikálni egy betegnél, elengedhetetlen a mutációs státusz (KRAS, EGFR, ALK és ROS) meghatározása [4]. A KRAS-mutáció-pozitivitás kizárja a beteget a célzott TKI-kezelés lehetőségéből [5].

Látható, hogy a dohányzás okozta tüdőrákban, sem a plancelluláris karcinómában, sem a KRAS-mutáns adenokarcinómában, sem a kissejtes tüdőrákban nem volt az elmúlt húsz évben áttérés, nem volt célzott kezelési lehetőség. Az immunellenőrzőpont-gátló kezeléssel (PD-1-, PD-L1-, CTLA-4-gátlás) a dohányzással összefüggő karcinogenezis okozta tüdőrákban lehet jelentős eredményeket elérni [6–8]. Mivel a tüdőrákos betegek nagy része, 85–90%-a dohányos, ezért a dohányzás okozta karcinogenezis hatékony kezelésére régóta várunk, ami most az immunellenőrzőpont-gátló kezelésekkel valóra vált.

Az immunonkológia olyan innovatív megközelítése a tumorkutatásnak, amelynek középpontjában az a hosszú távú koncepció áll, hogyan lehet fokozni az immunválaszt a daganatok elleni küzdelemben [9, 10]. Ugyanis ezekkel a készítményekkel a tüdőrákos beteg saját immunrendszerét lehet befolyásolni az aktív daganattal szemben immunválaszra. A 2016-os koppenhágai ESMO-konferencia elnöki szimpóziumán több olyan előadást is hallottunk, ami jelentős előrelépést jelent a tüdőrák kezelésében. Többek között ott jelentették be először a pembrolizumab, mint PD-1-gátló készítmény első vonalas vizsgálatainak átütő eredményeit a KEYNOTE 024-es [11] és KEYNOTE 021-es vizsgálatban [12]. A pembrolizumab egy monoklonális, IgG4 típusú antitest, amely megszakítva a PD-1 által közvetített jelátvitelt, elősegíti és biztosítja az immunrendszer tumorellesztő aktivitásának kialakulását és érvényesülését. A gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát a korábbi platinaalapú kemoterápiás kezelés alatt vagy után progrediáló előrehaladott laphámsejtes és nem laphámsejtes NSCLC-ben igazolták a KEYNOTE 001-es és 010-es vizsgálatban. E vizsgálati eredmények alapján törzskönyvezték 2016 augusztusában a pembrolizumabot az előrehaladott, PD-L1-pozitív ($\geq 1\%$) laphám- és nem laphámsejtes NSCLC második-, illetve többedvonalbeli kezelésekként, és a 2016-os ESMO-irányelv már tartalmazza a kezelési protokollban.

A KEYNOTE-024-ES VIZSGÁLAT PEMBROLIZUMAB-MONOTERÁPIA ELSŐ VONALBAN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSÁRA

Ebbe a fázis III-as randomizált vizsgálatba 305 kezeletlen, IV. stádiumú, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteget vontak be, akik jó általános állapotban (ECOG 0–1) voltak [11]. A pembrolizumabot monoterápiában (200 mg standard dózis 3 hetente) hasonlították össze a standard platinabázisú kemoterápiás kezeléssel. Megengedett volt a kontrollágon az áttérés a vizsgálati készítményre. A $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató daganatos betegek kerülhettek a vizsgálatba, hiszen az előző másod- és többedvonalas vizsgálatok alapján igazolódott a PD-L1-expresszió prediktív szerepe. Az EGFR- és ALK-mutáns betegek nem kerülhettek be a vizsgálatba, mivel az előző vizsgálatok igazolták, hogy ez a csoport nem profitált az immunterápiából. Kizárási kritérium volt még az aktív agyi metasztázis és a szisztémás szteroidkezelést igénylő társbetegségek. Elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS), másodlagos végpont a teljes túlélés (OS), az objektív válaszarány (ORR) és a vizsgálati készítmény biztonságosságának igazolása volt.

Az eredmények azt igazolták, hogy a pembrolizumab-monoterápia mellett szignifikánsan hosszabb medián PFS-t lehetett elérni, mint a hagyományos kemoterápiával (10,3 hónap vs. 6,0 hónap; HR: 0,50, 95% CI: 0,37–0,68, $p < 0,001$). Hat hónap után a progressziómentes túlélés a pembrolizumabbal kezelték között 62%-os, míg a kemoterápiás karon 50%, 12 hónap után pembrolizumab mellett 48%, míg kemoterápia mellett csak 15% volt.

Nemcsak a progressziómentes túlélésben, hanem a teljes túlélésben is nagy különbség volt a pembrolizumab-monoterápia javára. Hat hónap után a pembrolizumab mellett 80%, szemben a 72%-os kontrollkarral, míg az egyéves OS 70% volt a pembrolizumab, és csak 54% a kemoterápiás kezelés mellett (HR: 0,6, $p = 0,005$). Figyelemre méltó az a tény, hogy a teljes túlélési előny annak ellenére fennmaradt, hogy a kemoterápiás karról a betegek több mint 40%-ánál váltottak pembrolizumab- vagy más PD-1-gátló kezelésre. A végleges OS-adatok még nem állnak rendelkezésre.

A tumorválasz (ORR) is szignifikánsan a pembrolizumab mellett volt hatékonyabb, 45% vs. 28%. A pembrolizumab mellett kevesebb esetben, a betegek 73%-ában fordult elő valamiféle mellékhatás, míg kemoterápia mellett 90%-ban. A súlyosabb, 3–4. fokú mellékhatások pembrolizumab mellett 26%-ban, míg kemoterápia mellett 51%-ban fordultak elő. Ennek alapján levonható volt az a következtetés, hogy a pembrolizumab-monoterápia biztonságos, kevés mellékhatással, jól tolerálható volt a betegek számára. Mind a hatékonysági, mind a biztonságossági végpontok a pembrolizumabot mutatták előnyösebb kezelésnek az előrehaladott NSCLC első vonalbeli terápiájában. A vizsgálatot eredendően kétévesre tervezték, azonban a két terápiás csoportban tapasztalt jelentős terápiás különbség miatt a független adatfigyelő bizottság a vizsgálat korábbi leállítása mellett döntött.

A fenti eredmények azt bizonyítják, hogy átütő eredményt igazolt a pembrolizumab-monoterápia első vonalban a platina-

bázisú kemoterápiához képest mind a laphámsejtes, mind az adenokarcinómás betegcsoportban. A vizsgálat alapján törzskönyvezték a pembrolizumabot első vonalban 2016. november elején a PD-L1-et magas szinten ($\geq 50\%$) expresszáló, EGFR- és ALK-mutációt nem mutató, előrehaladott NSCLC terápiájában.

KEYNOTE-021: PEMBROLIZUMAB+PLATINABÁZISÚ KEMOTERÁPIA ELSŐ VONALBAN NEM LAPHÁMSEJTES NSCLC-BEN – EGY ÉV FÖLÖTTI PROGRESSZIÓMENTES TÚLÉLÉS

A másik pozitív első vonalas vizsgálat a KEYNOTE-021-es fázis II-es vizsgálat volt [12], amely előrehaladott, nem laphámsejtes NSCLC-s betegek között vizsgálta az immunterápia és a kemoterápia (pembrolizumab és carboplatin+pemetrexed) és a hagyományos standard kemoterápia (carboplatin és pemetrexed) hatékonyságát első vonalban. 135 előrehaladott, III/B vagy IV. stádiumban levő nem laphámsejtes NSCLC-s beteget válogattak be, akik jó általános állapotban voltak (ECOG 0-1). Az EGFR- és ALK-mutáns betegek ebbe a vizsgálatba sem kerülhettek be, sem aktív agyi metasztázisos, sem a szisztémás szteroidot használó betegek. Elsődleges végpont a tumorválasz (ORR), a másodlagos a PFS, az OS, a biztonságosság, illetve a PD-L1-státusz és a tumorelles aktivitás összefüggése volt.

A randomizáció előtt a betegeket a PD-L1-státusz alapján stratifikálták (1% volt a küszöbérték), ami a vizsgálok számára nem volt ismertté téve. A kemoterápiás kezelést háromhetente a hagyományos dózisban adták pemetrexed 500 mg/m², carboplatin AUC 5 dózisban, négy cikluson keresztül. A pembrolizumabot 200 mg fix dózisban kapták a betegek háromhetente. Mindkét ágon megengedett volt a fenntartó pemetrexedterápia adása. A kontroll kemoterápiás karról progresszió esetén megengedett volt az áttérés a pembrolizumab-monoterápiára.

Az elsődleges végpontban szignifikáns ORR-előnyt jelentett a kombinált kezelés, az immunterápiával kombinált kemoterápia a hagyományos kemoterápiás kezeléssel szemben (55% vs. 29%; $p=0.016$). A progressziómentes túlélés a pembrolizumabkaron meghaladta az egy évet. A medián PFS 13,0 hónap vs. 8,9 hónap volt (HR: 0,53, 95% CI: 0,31–0,91), 10,6 hónapos utánkövetés után a betegek 47%-a továbbra is pembrolizumabterápiát kapott, a betegek 31%-a maradt kemoterápiás kezelésen és a kontrollcsoportból a betegek 51%-a tért át pembrolizumab- vagy más immunterápiára. A pembrolizumabágon több volt a 3–4. fokú mellékhatás (39% vs. 26%), azonban emiatt sem a terápia megszakítása, sem a halálozás nem volt gyakoribb, mint a kontrollcsoportban. A leggyakoribb mellékhatás a fáradékonyság és az émelygés volt, ami ismert mellékhatása a pembrolizumabterápiának. Az anémia a kontrollkaron volt gyakoribb. A mellékhatások kezelhetőek voltak. A vizsgálat minden végpontban a pembrolizumab és kemoterápia együttes előnyét igazolta az előrehaladott adenokarcinómás betegcsoportban első vonalban, amely közel duplájára növelte a terápiás választ és közel 50%-kal csökkentette a progresszió vagy a halálozás koc-

kázatát. Ez volt az első fázis II-es vizsgálat, amely igazolta, hogy az előrehaladott nem laphámsejtes NSCLC-ben első vonalban a standard platinabázisú kemoterápia kiegészítve a pembrolizumab PD-1-gátló antitesttel jelentős klinikai előnyökkel jár. Jelenleg a fázis III-as vizsgálatok folynak; ha ezek is pozitív eredménnyel zárulnak, akkor első vonalban a kemoterápiával kombinált pembrolizumabterápia jelentős változásokat fog hozni az előrehaladott NSCLC kezelésében.

MILYEN EREDMÉNYEKET HOZOTT A PEMBROLIZUMAB ELŐREHALADOTT NSCLC-BEN MÁSOD- ÉS TÖBBEDVONALBAN A KLINIKAI GYAKORLATBAN?

A KEYNOTE 001-es vizsgálat [13] a pembrolizumab fázis I-es vizsgálata volt, amely a megfelelő dózist és a biztonságosságot vizsgálta a már kezelt, előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegekben. A KEYNOTE 010-es [14] vizsgálatban hasonlították össze a pembrolizumab két dózisának a hatékonyságát és biztonságosságát (2 mg/ttkg és 10 mg/ttkg háromhetente) a docetaxellel, mint standard terápiával másod- és többedvonalon előrehaladott NSCLC-ben a $\geq 1\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegeknél. A 2 mg/ttkg pembrolizumab esetén a medián teljes túlélés 10,4 hónap volt, míg docetaxel esetén 8,5 hónap (HR: 0,71, 95% CI: 0,58–0,88); 10 mg/ttkg pembrolizumab mellett 12,7 hónap vs. 8,5 hónap (HR: 0,61, 95% CI: 0,49–0,75). Az egyéves OS 43%, illetve 52% volt a pembrolizumab, míg 35% a docetaxel esetén. A PD-L1-et erősen expresszáló alcsoportban ($\geq 50\%$) szignifikánsan hosszabb túlélést igazoltak, mint a gyengébben expresszáló alcsoportban. Ezeknél a betegeknél az egyéves teljes túlélés 53%, illetve 58% volt a pembrolizumabterápiás karon a docetaxel 38%-os eredményéhez képest. A pembrolizumab jó toxicitási profillal, jelentős tumorelles aktivitással a teljes túlélést mind adeno-, mind laphámsejtes karcinómában szignifikánsan emelve igazolta a szuperioritását másod- és többedvonalon az előrehaladott NSCLC kezelésében. Nem volt kimutatható szignifikáns hatékonyságbeli különbség a két dózis között, így a 2 mg/ttkg háromhetenkénti adagolását támogatják. Ennek alapján törzskönyvezte a készítményt az amerikai (FDA) és az európai hatóság (EMA) a $\geq 1\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegeknél 2016 augusztusában. A 2016-os ESMO-irányelvben már javasolt terápia másod- és többedvonalon NSCLC-ben [15].

BETEGSZELEKCIÓ A TÜDŐRÁK IMMUNTERÁPIÁJÁBAN – BIOMARKEREK

A fenti eredmények bizonyítják, hogy a PD-1-gátló pembrolizumabkezelés első- és többedvonalon a laphámsejtes és a nem laphámsejtes, előrehaladott nem kissejtes tüdődaganatos betegek kezelésében egyaránt hatékonyabbnak bizonyult a jelenlegi kezeléseknél, egyedül az EGFR- és ALK-mutáns betegek nem részesültek terápiás előnyben a kezeléstől. Eddig a nem dohányos tüdőrákos betegeknél (EGFR- és ALK-mutáció) lehetett hatékony, célzott kezelést adni. Az immunterápiás eredmények azt mutatják, hogy a dohányos vagy exdohányos betegcsoportban magasabb a terápiás válaszarány az im-

munterápiára. Ennek hátterében a dohányosok daganatában kimutatható magasabb mutációs arányt feltételeznek az irodalmi adatok alapján. A kezelés megválasztásakor relatív kontraindikációt jelenthet, ha a beteg autoimmun betegségben szenved, mivel az immunterápia a beteg saját immunrendszerének a befolyásolása révén a T-sejtek aktiválásán keresztül fejt ki a daganatellenes hatását [16]. A magasabb dózisú szteroidterápiát igénylő beteg, illetve más immunszuppresszánsok használata mellett is megfontolandó az immunterápia elkezdése, ezenkívül az intersticiális tüdőbetegségben szenvedőknél is kérdéses az indikációja [17]. Mivel a klinikai vizsgálatokban kizárási kritérium volt az autoimmun betegség, ezért nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az immunterápia előnyéről autoimmun betegek között.

Mivel az immunterápia költséges kezelés, jelenleg aktív kutatások folynak a biomarkerek irányában, amelyek jobban tudnák segíteni a megfelelő betegselekcíót. Jelenleg a PD-L1 expressziója az egyetlen biomarker, amely segítséget jelenthet a hatékonyság előrejelzésében. Látható a fenti eredmények alapján, hogy első vonalban a pembrolizumabterápiára már csak a magasabb, $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató daganatos betegek kerülhetnek, míg másod- és többedvonaltban $\geq 1\%$ -os expresszió esetén lett törzskönyvezve. Ehhez jön hozzá az a tény, hogy a tüdő tumor heterogén, nem biztos, hogy a különböző helyről vett szövettani minták ugyanazt a PD-L1-expressziót igazolják.

JELENLEG FOLYÓ IMMUNTERÁPIÁS VIZSGÁLATOK

Számos fázis I–III-as klinikai vizsgálat folyik első vonalban PD-1- és PD-L1-gátlókkal monoterápiában, kemoterápiás kombinációval és tirozinkináz-gátlók kombinációjával együtt. Ezenkívül két immunterápiás kombináció, a PD-1- és CTLA-4-gátló együttes adását vizsgálják első vonalban a mono-PD-1-gátló és a kemoterápiás kezeléshez viszonyítva. Biztató eredménnyel folynak neoadjuváns és adjuváns immunterápiás vizsgálatok a korai stádiumú NSCLC-s betegeknek. Emellett kissejtes tüdőkarcinó-

mában is vizsgálják első- és többedvonaltban az immunterápia hatásosságát monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva; a közeljövőben ezeknek az eredményét is megtudhatjuk.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az onkolopulmonológiában az immunterápiás kezelések megjelenése alapvető szemléletváltást hozott. Míg pár évvel ezelőtt a kemoterápia és a sugárterápia együttes szekvenciális, illetve konkomittáló adásával lehetett az előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegnek a leghosszabb túlélést biztosítani, majd 2005-től a célzott terápiák megjelenésével az EGFR-, illetve ALK-mutáns betegeknek a célzott terápiákkal, addig a fent részletezett vizsgálatok azt igazolták, hogy egyelőre az EGFR- és ALK-mutáns betegek kivételével első vonalban az előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegeknek a monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva a PD-1-gátló pembrolizumabkezeléssel lehetett a leghatékonyabb tumorválaszt, a leghosszabb progressziómentes és teljes túlélést elérni jó életminőségben, kevés mellékhatással. Mivel a kemoterápiás kombináció fázis II-es vizsgálati eredmény, a kemoterápia és a pembrolizumab kombinációs kezelés előnyét még a fázis III-as vizsgálatoknak is meg kell erősíteni. Másod- és többedvonaltban monoterápiában a pembrolizumab mellett más hatékony kompetitorok is vannak, amelyeket alkalmazhatunk. Korábban ebben a dohányos betegcsoportban nem sikerült átütő eredményt elérni.

Az immunonkológiai készítmények megjelenése és a nemzetközi és hazai irányelvekbe való bekerülése mérföldkövet jelenthet a tüdőrák kezelésében, különösen a dohányzással összefüggő karcinogenezis tekintetében, ahol eddig nem volt előrelépés hosszú évek óta a terápiában. A 2016-os ESMO-irányelv tartalmazza a pembrolizumab-monoterápiát másod- és többedvonaltban a PD-L1-pozitív ($\geq 1\%$) laphám- és nem laphámsejtes NSCLC-ben. Az NCCN 2017/3. verzió pedig már tartalmazza a pembrolizumab-monoterápiát első vonalban az előrehaladott stádiumú, 50% -os vagy 50% feletti PD-L1-expressziót mutató NSCLC terápiájában.

IRODALOM

- Kovács G, Gaudi I, Kövi R. Egy interdiszciplináris betegség, a tüdőrák Magyarországon 2006-ban: epidemiológia, megelőzés és terápiás esélyegyenlőség. *Magy Onkol* 50:207–215, 2006
- Ostoros Gy, Bajcsay A, Balikó Z, et al. A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei. *Magy Onkol* 56:114–132, 2012
- Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 9:805–811, 2014
- Remon J, Planchard D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncol* 11:3069–3081, 2015
- Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-line therapy for advanced NSCLC. *Oncologist* 18:947–953, 2013
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 224:166–182, 2008
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264, 2012
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271:1734–1736, 1996
- Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 206:3015–3029, 2009
- Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cell immun escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 28:682–688, 2011
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028, 2015
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540–1550, 2016
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833, 2016
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 11:1497–1508, 2016
- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27(suppl 5):v1–v27, 2016
- Bagley SJ, Bauml JM, Langer CJ. PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 13:676–683, 2015
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33:1974–1982, 2015