

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmun Kontrol Nokta İnhibitörleri Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Ummugul Uyeturk¹ , Ayhan Çetinkaya² 

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Bolu, Türkiye

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Bolu, Türkiye



Öz

Akciğer kanseri, tüm dünyada en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Çoğunlukla ileri evrede tanı konulan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) standart kemoterapilere ve hedefe yönelik tedavilere rağmen sağkalım süresi oldukça kısadır. Bu yüzden yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Aktive T lenfositlerden ekspresse edilen programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörleri tümör hücreleri tarafından ekspresse edilen PD-ligand 1 (L1) ve PD-L2 ile bağlandığında T lenfosit aktivasyonu downregüle edilerek tümör hücreleri kendilerini korumakta ve yaşamaya devam etmektedirler. KHDAK'de immün kontrol nokta inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab PD-1 reseptörlerini, atezolizumab ve durvalumab ise PD-L1 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir. Bu derlemenin amacı bu tedavilerin hangi KHDAK hücre grubunda, hangi evrede kullanılmasının en fazla yarar sağlayacağını ve yan etki profilini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, immün kontrol nokta inhibitörleri, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab

Abstract

Lung cancer is the most common and deadliest cancer in the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC), which is mostly diagnosed in advanced stages, has a short overall survival despite standard chemotherapy and targeted therapies. Therefore, the quest to find new treatment continues. When programmed death-1 (PD-1) receptors expressed from activated T lymphocytes bind with PD-ligand 1 (L1) and PD-L2 expressed by tumor cells, T lymphocyte activation is downregulated and tumor cells protect themselves and survive. In NSCLC, immune check point inhibitors nivolumab and pembrolizumab act by inhibiting PD-1 receptors, while atezolizumab and durvalumab by inhibiting PD-L1 receptors. The aim of this review is to evaluate which NSCLC cell groups and which stage these treatments will be most effective and also the side effect profile.

Keywords: Non-small cell lung cancer, immune check-point inhibitors, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab

GİRİŞ

Dünya Kanser istatistik (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre her iki cinsiyet için, maligne melanom dışı deri kanserleri hariç tutulduğunda, akciğer kanseri en sık tanı konulan (%11.6) ve en fazla ölüme (%18.4) neden olan kanserdir (1). Çoğunlukla ileri evrede tanı konulan bu kanserde standart platin bazlı kemoterapiler ve hedefe yönelik tedavilere rağmen hastaların sadece %19'u 5 yıl ve daha uzun sağkalım süresine erişebilmektedir (2).

Dünya sağlık örgütü biyolojik yapıyı, tedaviyi ve prognozu göz önüne alarak akciğer kanserini;

küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere 2 büyük gruba ayırmıştır (3). Hastaların % 80'den fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) grubundadır. KHDAK'de yassı hücreli olmayan (adenokarsinom, büyük hücreli ve diğerleri) ve yassı hücreli akciğer kanseri olmak üzere iki büyük gruba ayrılmaktadır. Adenokarsinom en sık görülen histolojik alt tip olmakla birlikte, sigara içmeyenlerde de en sık görülen histolojik alt tiptir (4).

Son yıllarda tarama programları, minimal invaziv tekniklerle tanı konulması, ileri radyoterapi teknikleri (stereotaktik ablatif radyoterapi gibi), hedefe yönelik ajanlar ve immunoterapiler ile bu

İletişim Bilgisi / Correspondence

Prof. Dr. Ummugul Uyeturk, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 14030 Bolu – Türkiye

E-mail: ummuguluyeturk@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 02.01.2020 Kabul tarihi / Accepted: 13.02.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

kanserin sağkalım sonuçlarında da olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (5-7).

Bu derlemenin amacı immün kontrol nokta inhibitörlerinin KHDAK'ı tedavisinde hangi histolojik alt grupta, hangi evrede, hangi sırada, monoterapi mi yoksa sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanılmasının sağkalıma etkisinin olup olmadığını incelemek ve yan etkilerini güncel veriler ışığında değerlendirmektir.

İmmün Kontrol Nokta İnhibitörleri

Aktive T lenfositlerden ekspresse edilen programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörleri tümör hücreleri tarafından ekspresse edilen PD-ligand 1 (L1) ve PD-L2 ile bağlandığında T lenfosit aktivasyonu downregüle edilerek tümör hücreleri immün cevaptan kaçmaktadır (8).

İmmün kontrol nokta inhibitör antikoru PD-1 reseptör ve PD-L1 inhibe ederek antitümör immunitiyi iyileştirerek etki gösterir (9, 10). İmmün kontrol nokta inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab PD-1 reseptörlerini, atezolizumab ve durvalumab ise PD-L1 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir (11). PACIFIC çalışmasıyla kemoradyoterapi sonrası, evre III KHDAK tedavisinde anti-PD-L1 antikoru durvalumab, etkinliği kanıtlanmış ilk immün kontrol nokta inhibitörü olmuştur (12).

Nivolumab

Nivolumab tamamen insan IgG4 antikoru. PD-1 aracılığı ile olan sinyalleme bozar ve antitümör immunitiyi geri getirebilir (13). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kemoterapi (standart platin bazlı rejimler) sonrası hem yassı hücreli, hem de yassı hücreli olmayan KHDAK PD-L1 protein ekspresyonunun düzeyinden bağımsız olarak onaylanmıştır.

Randomize, faz 3 bir çalışma olan CheckMate 017 çalışmasında, evre IIIB-IV yassı hücreli KHDAK tanısı olan, 1.sıra kemoterapi (sisplatin bazlı) sonrası progresyon görülen hastalar ikinci sıra tedavi olarak, 272 hasta 135'i nivolumab 3 mg/kg

15 günde bir ve 137'si dosetaksel 75 mg/m² 21 günde bir olmak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası genel sağkalım olarak alınmıştır. Çalışma sonucunda nivolumabın dosetaksle karşı genel sağkalımda 9.2 aya (95% CI, 7.3 – 13.3) karşı 6 ay (%95 CI, 5.1-7.3) iyileşme sağladığı bulunmuştur. Cevap oranı nivolumab grubunda %20 iken, dosetaksel grubunda %9 olarak bulunmuştur (p=0.008). PD-L1 ekspresyonunun hastaların %53'ünde %1'den daha fazla eksprese edildiğinin bulunduğu bu çalışmada tedavi etkinliği ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişkili bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyon oranının ne prognostik ne de prediktif faydası olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi ilişkili grade 3-4 yan etkiler nivolumab grubunda %7 iken, dosetaksel grubunda %55 olarak bulunmuştur. Herhangi bir derecede pnömonit görülme oranı nivolumab ile %5 iken (grad 4 %1) dosetakselde bu yan etkiye rastlanmamıştır. Bir hasta interstisyel pnömoni nedeni ile nivolumab kolunda exitus olmuştur (14).

Bu konu ile yapılan diğer bir faz 3 çalışma olan CheckMate 057 çalışmasına, evre IIIB-IV, yassı hücreli olmayan KHDAK'li, cerrahi veya radyoterapi sonrası nüks etmiş platin bazlı ikili tedavi sonrası progresse olmuş hastalar alınmıştır. Çalışmaya EGFR mutant veya ALK füzyonu gösteren hastaların daha önce EGFR veya ALK tirozin kinaz inhibitörü kullanmış olanları da dahil edilmiştir. Hastalar ikinci sıra tedavi olarak nivolumab (287 hasta) ve dosetaksel (268 hasta) koluna randomize edilmiştir. Yassı hücreli olmayan KHDAK'de, nivolumab, daha önceden tümörde tanımlanmış $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, ve $\geq 10\%$ PD-L1 ekspresyon düzeylerinin hepsinde yanıt oranı dosetaksel kolunda %12 iken nivolumab kolunda %19 (p=0.02), genel sağkalım nivolumab kolunda 12.2 aya karşın (%95 CI, 9.7 -15.0) dosetaksel kolunda 9.4 ay (%95 CI, 8.1- 10.7) olarak bulunmuştur. Tedavi ilişkili olaylar nivolumab grubunda %10'ken, dosetaksel grubunda %54 oranında görülmüştür (15).

Bu iki çalışmada yassı hücreli (CheckMate 017) ve

yassı hücreli olmayan (CheckMate 057) KHDAK'li hastaların minimum 40.3 ay takip süresinden sonra bile nivolumab kolunda sağkalım yararının devam ettiği, 3 yıllık sağkalım oranı nivolumab kolunda %17 [%95CI, 14% -21%] karşı dozetaksel kolunda %8 (%95 CI, % 6- %11) olarak bulunmuştur. Hatta karaciğer metastazı olan hastalarda da sağkalım faydasının sürdüğü görülmüştür(16).

Daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi almayan, yassı veya yassı hücreli olmayan, evre IV veya rekurrent (adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi almışsa 6 ay önce tamamlayan) KHDAK hastalar CheckMate 026 çalışmasında değerlendirilmiştir. PD-L1 ekspresyon düzeyi %1 veya daha fazla olan 271 hasta nivolumab, 270 hasta kemoterapi koluna randomize edilmiştir. Birinci sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalımda PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile standart kemoterapi koluna göre anlamlı fark bulunamamıştır (4.2 aya karşı 5.9 ay), yine genel sağkalımda da PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile standart kemoterapi kolu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (14.4 aya karşı 13.2 ay). PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile dozetaksel karşılaştırmasında objektif cevap oranında %26'ya karşı %34 bulunmuş, cevap süresi ortanca 12.1 aya karşın 5.7 ay bulunmuştur. Grad 3 ve daha yüksek yan etkiler nivolumab grubunda dozetaksel grubuna göre daha az bulunmuştur (%18 karşı %51). Herhangi bir derecede pnömonit görülme oranı nivolumab ile %5 iken (şiddetli %2.2) kemoterapi grubunda %0.04 olarak bulunmuştur (17).

Nivolumab ile ipilimumabın kombinasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan CheckMate 227 çalışmasında evre IV veya nüks, daha önce tedavi edilmemiş EGFR ve ALK mutasyonu bilinmeyen yassı veya yassı hücreli olmayan KHDAK hastalar nivolumab kolu, nivolumab ve ipilimumab kombinasyon kolu ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. PD-L1 en az % 1 olan 1189 hasta 1: 1: 1 nivolumab

monoterapi (240 mg 15 günde bir), nivolumab (3 mg/kg) ve ipilimumab (1 mg/kg 6 haftada bir), veya kemoterapi (platin ve pemetrexed veya platin ve gemsitabin) ve PD-L1 % 1'den daha düşük olan 550 hasta 1:1:1 olmak üzere nivolumab monoterapi (360 mg her 3 haftada bir), nivolumab ve ipilimumab kombinasyon şeklinde ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Tümör mutasyon yükü yüksek olan hastalarda nivolumab ve ipilimumab grubunda, kemoterapi grubuna göre ortanca progresyonsuz sağkalım 7.2 aya (%95 CI, 5.5 - 13.2) karşı 5.5 ay (%95 CI, 4.4 -5.8) (p<0.001), 1 yıllık progresyonsuz sağkalım % 42.6 karşı % 13.2, objektif cevap oranı nivolumab ve ipilimumab grubunda % 45.3 ve kemoterapi grubunda % 26.9 bulunmuştur. Tedaviye bağlı grad 3 veya 4 yan etkiler nivolumab ve ipilimumab grubunda % 31.2 ve kemoterapi grubunda %36.1 olarak bulunmuştur. Birinci sıra tedavide nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun kemoterapiye göre PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak hastaların genel sağkalım süresini uzattığı sonucuna varılmıştır (18).

Pembrolizumab

Pembrolizumab Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insanlaştırılmış, monoklonal bir anti-programlı hücre ölümü-1 (PD-1) antikorudur.

Pembrolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği KEYNOTE 010 faz 2/3 çalışmasına 202 merkez ve 24 ülke katılmıştır. Daha önceden tedavi edilmiş KHDAK hastalar çalışmaya alınmıştır. PD-L1 ekspresyonu en az %1 olan hastalar pembrolizumab 2 mg/kg (345 hasta), pembrolizumab 10 mg/kg (346 hasta,) dozetaksel 75 mg/m² (343 hasta), tüm tedaviler 3 haftada bir verilmek üzere randomize edilmiştir. Tümörde PD-L1 düzeyi %50 ve üzerinde ekspresyon olan hastalarda pembrolizumab 2 mg/kg kolunda dozetaksel kolundan (median 14.9 ay karşı 8.2 ay; HR 0.54, %95 CI, 0.38–0.77; p=0.0002) ve pembrolizumab 10 mg/kg kolunda dozetaksel

kolundan (17.3 ay karşı 8.2 ay; 0.50, 0.36–0.70; $p < 0.0001$) genel sağkalımda önemli iyileşme olduğu görülmüştür. En fazla görülen yan etki pembrolizumab kolunda hipo ve hipertiroidizm, pnömonitis, grad 3-5 yan etki %1 oranında pnömonitis ve ciddi deri reaksiyonu olarak raporlanmıştır (19).

Birinci sıra tedavide pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği KEYNOTE 021 çalışmasında, daha önce tedavi edilmemiş evre IIIB ve IV, yassı hücreli olmayan KHDAK 123 hasta, 4 siklus kemoterapiye (karboplatin ve pemetrexed) ek olarak pembrolizumab (200 mg her 3 haftada bir) veya plasebo (63 hasta) kollarına randomize edilmiştir. Kombinasyon kolunda %41 hastada, kemoterapi kolunda %27 hastada grad 3-5 tedavi ile ilişkili yan etkiler görülmüş, kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin hastaliksız sağkalım ve genel yanıt oranlarında iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur (20).

Bu çalışmanın 24 aylık takip sonuçlarında da progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranlarında cisplatin pemetrexed tedavisine pembrolizumab eklenmesinin önemli iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (21).

Birinci sıra tedavide monoterapi olarak pembrolizumab (yassı hücreli ve yassı hücreli olmayan KHDAK) etkinliğinin değerlendirildiği, 213 merkez ve 32 ülkenin katıldığı faz 3 KEYNOTE 042 çalışmasında 1274 hasta (902 erkek, 372 kadın) değerlendirilmiştir. Pembrolizumab 200 mg, 3 haftada bir, 35 siklusa kadar ($n = 637$) ve kemoterapi 4-6 kür ($n = 637$) kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası PDL-1 %50 veya yüksek olanlar, %20 veya yüksek olanlar ve %1 veya yüksek olan hastalar olmak üzere pembrolizumab ve kemoterapi grubunda genel sağkalımının değerlendirilmesi planlanmıştır. Genel sağkalım süresi; pembrolizumab grubunda kemoterapi grubuna göre üç TPS grubunda da oldukça uzun bulunmuştur (20 aya karşı 12.2 ay, 17.7 aya karşın 13 ay ve 16.7 aya karşın 12.1 ay).

Tedavi ilişkili grade 3 ve üzeri yan etkiler pembrolizumab grubunda 113(%18) ve kemoterapi grubunda 252(%41) hastada görülmüştür. Pembrolizumabın kemoterapiye göre daha iyi güvenlik profiline sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (22).

Birinci sıra tedavide yassı hücreli KHDAK hastalarda pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, KEYNOTE 407 çalışmasına, 559 yassı hücreli KHDAK hasta randomize edilmiştir. Tüm hastalar 4 siklus karboplatine ek olarak paklitaksel veya nab paklitaksel tedavisi aldıktan sonra kemoterapiye ek olarak pembrolizumab (35 siklus) veya plasebo gruplarına ayrılmıştır. Primer sonlanım noktası hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Median genel sağkalım kemoterapi ve pembrolizumab grubunda 15.9 ay (%95 CI, 13.2 ay - erişilmedi) ve kemoterapi ve plasebo grubunda 11.3 ay bulunmuştur. Genel sağkalım yararının PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak mevcut olduğu görülmüştür. Grad 3 veya yüksek yan etkiler kemoterapi ve pembrolizumab kombinasyon kolunda %69.8, kemoterapi ve plasebo kolunda %68.2 olarak bulunmuştur. Daha önce tedavi edilmemiş yassı hücreli KHDAK hastalarda karboplatine paklitaksel veya nab paklitaksel eklenen kombinasyon kemoterapisine pembrolizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda önemli iyileşmeye neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (23).

Atezolizumab

Atezolizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen bir Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize IgG1 anti- PD-L1 monoklonal antikorudur.

Evre III B veya IV, yassı hücreli veya yassı hücreli olmayan KHDAK hastalarda ikinci sıra tedavide atezolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği randomize, faz 3, açık etiketli OAK çalışmasına 194 merkez, 31 ülke katılmıştır. Hastalar atezolizumab 1200 mg (425 hasta) veya

dosetaksel 75 mg/m² (425 hasta) her 3 haftada bir randomize edilmiştir. Median genel sağkalım atezolizumab grubunda 13.8 aya (%95 CI, 11.8–15.7) karşı dosetaksel grubunda 9.6 ay (8.6–11.2) (p=0.0003) bulunmuştur. Grade 3 veya yüksek yan etkiler atezolizumab grubunda %15 ve dosetaksel grubunda %43 olarak bulunmuştur. Akciğer enfeksiyonu ile ilişkili ölüm 1 hastada dosetaksel grubunda görülmüştür (24).

Durvalumab

Durvalumab PD-L1'in PD-1 ve CD80 ile etkileşimini bloke eden bir insan immüno globulin G1 kappa (IgG1p) monoklonal antikordur. PD-L1 / PD-1 ve PD-L1 / CD80 etkileşimlerinin bloke edilmesi, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisiteyi indüklemeyen bağıklık yanıtlarının inhibisyonunu ortadan kaldırır.

Kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisi durvalumabın etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, PACIFIC çalışmasında hastalar durvalumab (10 mg/kg 15 günde bir) (473 hasta) ve plasebo (236 hasta) kolları olmak üzere 2:1 randomize edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım durvalumab kolunda 16.8 aya (13-18.1ay) karşı plasebo kolunda 5.6 ay (4.6-7.8 ay) (p<0.001) bulunmuştur. Median ölüm zamanı veya metastaz zamanı durvalumab kolunda plasebodan daha uzun olduğu görülmüştür (23.2 aya karşı 14.6 ay; p<0.001). Grad 3 veya 4 yan etki durvalumab kolunda % 29.9, plasebo kolunda %26.1 görülmüştür. En sık görülen grad 3 veya 4 yan etki pnömoni (%4.4 ve %3.8) olmuştur. Durvalumab kolunda % 15.4 plasebo grubunda % 9.8 yan etkiden dolayı tedavi kesilmek zorunda kalmış, güvenlik profili durvalumab ile plasebo benzer bulunmuştur (12).

İmmün kontrol nokta inhibitörleri PD-1 ya da PD-L1 reseptörlerini bloke ederek tümör hücrelerinin T lenfositler tarafından öldürülmesine neden olurlar. Kemoterapi sonrası ikinci basamakta anti-PD1/PDL-1 inhibitörlerinin FDA onayı almasından sonra hangi hastanın daha iyi yanıt vereceği sorusu gündeme gelmiştir. PD-1 reseptör düzeyi

ve tümör yükü tedaviye yanıt göstermede güvenilir parametreler değildir. Driver mutasyonu pozitif olanlarda immünoterapi ile genelde iyi yanıtlar elde edilememektedir. Hiperprogresyon ikinci bir sorundur çoğunluk sigara içicilerde ve immünojenik yanıtın yüksek olduğu bireylerde daha çok gözlemlendiği düşünülmekle beraber bu sorunun nasıl çözüleceği şu anda bilinmemektedir. Tedaviye direnç de yaygın bir sorundur driver mutasyon varlığı dışında gelişen dirençlerde ne yapılabileceği belli olmamakla beraber anti-PD-1/PDL-1 ile anti-CTLA-4 kombinasyon tedavileri ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, tedaviye direnç halinde combine tedavilerinin kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu tedaviler ile elde edilen genel sağkalım süreleri standart kemoterapiler ile elde edilen genel sağkalım sürelerinden oldukça uzundur. İleri dönemlerde KHDAK hastalarda bu tedaviler ümit vadetmektedirler.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2018; 68(6):394-424.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA oncology 2019; 27.
3. Mengoli MC, Longo FR, Frassetto F, Cavazza A, Dubini A, Ali G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: new entities since the 2004 Classification. Pathologica 2018; 110(1):39-67.
4. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Lauer M, and Cates JE, et al. Update: Interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected

- e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury - United States, October 2019. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2019; 19(12):3420-28.
5. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258(1):243-53.
 6. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiation oncology (London, England)* 2016; 11(1):115.
 7. Abdel Karim N, Kelly K. Role of Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockers in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *The oncologist* 2019; 24(9):1270-84.
 8. Pardoll DM. Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation. *Nature immunology* 2012; 13(12):1129-32.
 9. Gorbet MJ, Ranjan A. Cancer immunotherapy with immunoadjuvants, nanoparticles, and checkpoint inhibitors: Recent progress and challenges in treatment and tracking response to immunotherapy. *Pharmacology & therapeutics* 2019; 107456.
 10. Soria JC, Marabelle A, Brahmer JR, Gettinger S. Immune checkpoint modulation for non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(10):2256-62.
 11. Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discovery medicine* 2018; 26(143):155-66.
 12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24):2342-50.
 13. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future oncology (London, England)* 2015; 11(9):1307-26.
 14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.
 15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627-1639.
 16. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ. 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):959-65.
 17. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25):2415-26.
 18. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Can* 2019; 116:137-47.
 19. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10027):1540-50.
 20. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. 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. *The Lancet Oncology* 2016; 17(11):1497-508.
 21. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(1):124-9.
 22. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019; 393(10183):1819-30.
 23. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(21):2040-51.
 24. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10066):255-65.