

Imunoterapija prvič tudi za zdravljenje lokalno napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka

Immunotherapy for the first time in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer

¹Stanič Karmen, ¹Vrankar Martina

Korespondenca: asist.dr.Karmen Stanič, dr.med.,
¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Email: kstanic@onko-i.si
Poslano / Received: 20.9.2017
Sprejeto / Accepted: 20.10.2017

IZVLEČEK

V zadnjih petnajstih letih smo priča hitremu razvoju na področju zdravljenja pljučnega raka, ki ostaja v svetovnem merilu še vedno rak z najvišjo obolenostjo in umrljivostjo. Večina bolnikov z metastatsko boleznijo se zdravi s kemoterapijo (KT), tarčno zdravljenje je primerno za manj kot 20% bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR). V letu 2010 so nas navdušili rezultati raziskav na področju imunoterapije. Tumorske celice morajo biti prepoznane kot tuje telesu, da jih imunski sistem lahko odstrani. Vendar so tumorske celice razvile različne mehanizme za izmikanje imunskemu nadzoru, eden od teh je tudi sproščanje imunskih zaviralnih molekul kot je ligand programirane celične smrti (PD-L1), ki je glavni mediator imunosupresivnega delovanja. Zdravila, ki se trenutno uporabljajo za zdravljenje metastatskega NDPR, so monoklonska protitelesa proti PD-L1 ali PD-1. Z vezavo na PD-L1 ali njegov receptor PD-1 na imunskih celicah preprečijo imunosupresiven učinek in omogočijo uspešno delovanje aktiviranih T limfocitov. V Sloveniji sta registrirani dve zdravili z opisanim načinom delovanja, nivolumab in pembrolizumab. Na kongresu ESMO 2017 pa so bili predstavljeni rezultati raziskave PACIFIK, ki opisujejo dobrobit zdravljenja z imunoterapijo tudi pri lokalno napredovaleh bolnikih z NDPR. Bolniki so po standardnem zdravljenju s kemoradioterapijo prejeli durvalumab ali placebo. V skupini, zdravljeni z durvalumabom, je bil čas brez napredovanja bolezni značilno daljši. Sinergistično delovanje obsevanja, ki je splošno priznan način lokalnega zdravljenja, v kombinaciji z imunoterapijo briše meje med sistemskim in lokalnim načinom zdravljenja raka, kar so pokazale tudi številne predklinične raziskave. Bodoče raziskave bodo podale odgovore, kateri način kombiniranja imunoterapije in obsevanja je najbolj primeren.

Ključne besede: imunoterapija, lokalno napredovali nedrobnocelični pljučni rak, obsevanje.

ABSTRACT

During the last fifteen years, we have witnessed rapid development in the field of the lung cancer treatment, which remains cancer with the highest morbidity and mortality worldwide. Most patients with metastatic disease are treated with chemotherapy, targeted treatment is appropriate for less than 20% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). In 2010, we were impressed by the results of research from the field of immunotherapy. Tumor cells must be recognized as foreign in order to be removed by the immune system. However, tumor cells have developed various mechanisms to escape immune control, one of which is the release of immune inhibitory molecules such as the ligand programmed cell death (PD-L1), which is the principal mediator of immunosuppressive action. Medicinal products which are currently used to treat metastatic NSCLC are monoclonal antibodies against PD-L1 or PD-1. By binding to PD-L1 or its PD-1 receptor on immune cells, they prevent the immunosuppressive effect and enable the activated T lymphocytes to function successfully. In Slovenia, two medicinal products with the described mode of action are registered, nivolumab and pembrolizumab. At the ESMO 2017 Congress, the results of PACIFIC study showing benefit with immunotherapy treatment also in locally advanced patients with NSCLC were presented. Patients had received durvalumab or placebo after standard treatment with chemoradiotherapy. In the group treated with durvalumab, the progression-free survival was significantly longer. The synergistic effect of irradiation, a widely recognized method of local treatment, in combination with immunotherapy, blurs the boundaries between the systemic and local treatment of cancer, as has been shown by numerous pre-clinical studies. Future research will provide answers which method of combining immunotherapy and irradiation is most appropriate.

Key words: immunotherapy, locally advanced non-small cell lung cancer, radiotherapy

UVOD

V zadnjih petnajstih letih smo priča hitremu razvoju na področju zdravljenja pljučnega raka, ki pa ostaja v svetovnem merilu še vedno rak z najvišjo obolevnostjo in umrljivostjo. (1) V Sloveniji je bil pljučni rak po podatkih registra raka za leto 2013 po pogostnosti vseh rakov na tretjem mestu pri moških in na četrtem mestu pri ženskah. (2) S to boleznijo se letno sooči okoli 1300 bolnikov, skoraj tretjina je žensk. Le 20 odstotkov bolnikov s pljučnim rakom ima ob diagnozi omejeno bolezen in je možno operativno zdravljenje. Žal ima več kot polovica bolnikov razširjeno bolezen, pri kateri ozdravitev ni možna. Te bolnike zdravimo s sistemsko terapijo in/ali paliativnimi ukrepi, ki izboljšajo predvsem kakovost bolnikovega življenja. Ostale bolnike z lokalno razširjenim pljučnim rakom zdravimo z obsevanjem v kombinaciji s kemoterapijo (KT) ali brez nje.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Večina bolnikov z razsejano boleznijo se zdravi s KT, katere prvi začetki segajo v štirideseta leta prejšnjega stoletja. (3) Takrat so citostatike uporabljali ne glede na mesto primarnega raka, tudi njihovo kombiniranje je bilo naključno. (4) V šestdesetih letih se je prvič izpostavil pomen biološke različnosti pljučnega raka z delitvijo na nedrobnocelični (NDPR) in drobnocelični rak, ki se različno odzivata na zdravljenje. (5) Šele leta 2008 je bilo z raziskavo bolnikov z NDPR dokazano, da različni histološki podtipi drugače odgovorijo na kombinacije citostatikov. (6) Žal na KT prvega reda odgovori le 30 do 40 odstotkov bolnikov, še manj pa na KT druge linije. Vpogled v genomske spremembe tumorjev je z letom 2004 prinesel spoznanja o mutacijah in preureditvah genov v tumorskih celicah, kar je vodilo v razvoj tarčne terapije s tirozin kinaznimi inhibitorji. (7) Tarčna terapija je primerna za manj kot 20 odstotkov bolnikov z NDPR, zato dobri rezultati tega zdravljenja niso bistveno vplivali na izboljšanje skupnega preživetja bolnikov s pljučnim rakom. (8)

IMUNOTERAPIJA V ZDRAVLJENJU PLJUČNEGA RAKA

V letu 2010 so nas navdušili rezultati raziskav na področju imunoterapije. Koncept poseganja v imunoregulacijo ni nov. Že ob koncu 19. stoletja so ugotavljali, da je po močnejših sistemskih okužbah včasih pri bolnikih prišlo do spontane remisije nekaterih rakov. Tako so prišli na misel, da bi injicirali bakterije v bolnikove tumorje. (9) Imeli so sicer nekaj pozitivnih rezultatov, vendar sta zaradi tveganj in pomanjkanja znanja o mehanizmu tega delovanja glavno vlogo v zdravljenju raka v prejšnjem stoletju prevzela kirurgija in radioterapija.

Tumorske celice morajo biti prepoznane kot telesu tuje, da jih imunski sistem lahko odstrani. Če imunski sistem dobro deluje, lahko tumorske celice sproti uničuje. Posameznim tumorskim celicam pa se občasno uspe izogniti nadzoru, če se uspejo dovolj spremeniti in okrog sebe ustvariti imunosupresivno mikrookolje, ki jim omogoča nadaljnjo rast. (10)

Za uspešno obrambo imunskega sistema je potrebnih več stopenj: prepoznavanje tumorskih celic, predstavitev tumorskega antigena T-limfocitom, aktivacija T-limfocitov in uničenje tumorskih celic. Prepoznavanje se začne z antigen predstavitenimi celicami (APC) prek glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC), kar sproži izražanje membranskih proteinov B7.1 in B7.2 na APC in migracijo v bezgavke. Tam APC predstavijo tumorski antigen neaktiviranim T limfocitom, ki se prek interakcije med B7.1 in B7.2 in CD 28 na T-limfocitih aktivirajo in zapustijo bezgavke. Ko dosežejo tumorske celice prek prepoznavanja MHC kompleksa sprožijo citolitične encime in citokine, ki

privlačijo še druge imunske celice. Rezultat je tumorsko uničenje in tvorba spominskih T-celic. Na tej kompleksni poti ima imunski sistem kar nekaj regulacijskih točk, ki so primarno namenjene zaščiti pred pretiranim vnetnim odgovorom in avtoimunostjo. Tumorske celice so razvile različne mehanizme za izmikavanje imunskemu nadzoru, kot je zmanjšano izražanje tumorskih antigenov in MHC, spodbujanje nastanka imunosupresivnih celic, kot so regulatorne T-celice ali mieloične supresorske celice, izločanje imunosupresivnih mediatorjev in podobno. Eden od teh je tudi izražanje imunskih zaviralnih molekul na tumorskih celicah, kot je ligand programirane celične smrti (PD-L1), ki se veže na receptor programirane celične smrti (PD-1). (11–13) Ta je prisoten na površini aktiviranih T-celic, regulatornih T-celic, celic ubijalk (NK celic) in B-celic. (11–14) Vežava PD-1 na imunskih celicah z njegovim ligandom PD-L1 na tumorskih celicah sproži zavoro aktivacije in proliferacije imunskih celic ter vodi v programirano celično smrt (apoptozo) ali inaktivacijo predhodno že aktiviranih T-celic, kar omogoči nadaljnjo rast in širjenje tumorja. (15)

Velik del raziskav za zdravljenje pljučnega raka se tako osredotoča na raziskovanje inhibitorjev kontrolnih točk (imenovanih tudi imunska stikala). Zdravila, ki se trenutno uporabljajo za zdravljenje NDPR, so monoklonska protitelesa, ki se vežejo bodisi na PD-1 ali PD-L1 in s tem preprečijo imunosupresiven učinek in omogočijo uspešno delovanje aktiviranih T limfocitov. (16)

Na področju zdravljenja NDPR z imunoterapijo je bilo prelomnih več študij, ki so vodile do registracije zdravil in začetka uporabe teh zdravil v klinično prakso. Trenutno sta za zdravljenje NDPR v Sloveniji registrirani dve zdravili, nivolumab in pembrolizumab, usmerjeni proti receptorju PD-1. Na imunoterapijo v drugi liniji zdravljenja odgovori okoli 20 odstotkov bolnikov, v prvi liniji zdravljenja pa je pri bolnikih s tumorji, ki imajo 50-odstotno ali večjo izraženost PD-L1 odgovorov okoli 45 odstotkov. Pomembna razlika je v trajanju odgovora, saj v nasprotju s KT trajajo odgovori mnogo dlje. V vseh raziskavah poročajo tudi o manj neželenih učinkih v primerjavi s KT.

Dokaze o učinkovitosti nivolumaba pri metastatskem ploščato-celičnem NDPR je dala raziskava CheckMate 017 pri bolnikih z napredovanjem bolezni med ali po začetnem zdravljenju s KT na osnovi platine. Bolnike so randomizirali v dve skupini, prva je prejela nivolumab, druga pa docetaksel. (17) Celokupno preživetje je bilo značilno boljše za nivolumab kot za docetaksel (9,2 proti 6,0 meseca), enoletno preživetje pa je bilo skoraj dvakrat daljše pri bolnikih, ki so prejeli nivolumab (42 % proti 24 %). V tej raziskavi dodatna analiza ni pokazala korelacije preživetja z izraženostjo proteina PD-L1 na tumorskih celicah. Pri neploščato-celičnem NDPR pa je raziskava CheckMate 057 učinkovitost zdravila potrdila pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po začetnem zdravljenju s KT na osnovi platine ali s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). (18) Tudi ti bolniki so prejeli nivolumab ali docetaksel. Celokupno preživetje je bilo značilno daljše pri bolnikih, ki so prejeli nivolumab (12,2 proti 9,4 meseca), enoletno preživetje je znašalo 51 odstotka proti 39 odstotkom. Podanaliza je pokazala prednost zdravljenja z nivolumabom pri kadilcih in daljše preživetje v tej skupini, če je bila izraženost proteina PD-L1 v tumorju vsaj 1 odstotek. Rezultati raziskave CheckMate 026 pri bolnikih z napredovalim PD-L1 pozitivnim NSCLC (vsaj 1 % tumorskih celic) brez predhodne terapije, ki so prejeli nivolumab ali KT prvega reda z dvojčkom platine, pa ni pokazala razlike v času brez napredovanja bolezni in preživetju. (19) Na osnovi teh rezultatov nivolumab ostaja registriran za zdravljenje le za drugo linijo zdravljenja NDPR.

Prve rezultate za zdravilo pembrolizumab je dala raziskava KEYNOTE-001, v kateri se je pokazalo, da višja izraženost

PD-L1 na tumorskih celicah vodi v boljši odgovor. (20) Če je bila izraženost PD-L1 50 odstotkov ali več, so zabeležili odgovor v 45 odstotkih. Pri bolnikih brez izraženosti PD-L1 je bil odgovor le v 10,7 odstotka, pri ostalih bolnikih pa so beležili odgovor v 16,5 odstotka. Tudi v raziskavi KEYNOTE-010 so imeli bolniki izrazito boljše preživetje in čas do napredovanja bolezni v skupini, ki je imela izraženost PD-L1 50 odstotkov ali več. (21) Srednje preživetje bolnikov s pembrolizumabom je bilo 14,9 meseca pri nizkih odmerkih zdravila in 17,3 meseca pri višjih, pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel, pa le 8,2 meseca. Zabeležen je bil tudi boljši odgovor na zdravljenje, 18 odstotkov za pembrolizumab in 9 odstotkov za docetaksel. Dokaz o učinkovitosti zdravila v prvem redu zdravljenja je prinesla študija KEYNOTE 024, ki je primerjala pembrolizumab in KT na osnovi dvojčka s platino. (22) Pri bolnikih brez predhodne terapije in z vsaj 50-odstotno izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah brez EGFR mutacij in ALK translokacij, je bil čas do napredovanja bolezni daljši za pembrolizumab kot za docetaksel (10,3 proti 6 mesecev). Na osnovi teh študij je pembrolizumab registriran za samostojno zdravljenje v prvi liniji metastatskega NDPR pri bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 in 50 odstotkov ali več, v drugi liniji pa pri tistih z izraženostjo PDL1 vsaj 1 odstotek.

Atezolizumab je prav tako monoklonsko protitelo, vendar usmerjeno proti PD-L1 in je že registrirano za zdravljenje bolnikov z razsejanim NDPR, ki imajo progres bolezni med ali po prvi liniji KT na osnovi platine oziroma tarčne terapije pri bolnikih s prisotno EGFR mutacijo ali ALK translokacijo. Zdravilo je registrirano na osnovi rezultatov randomizirane raziskave faze III OAK in faze II POPLAR. V raziskavo OAK so vključili bolnike s ploščatoceličnim in ne-ploščatoceličnim rakom pljuč stadija IIIB ali IV, ki so predhodno prejeli eno ali dve liniji KT na osnovi platine. (23) Bolniki so bili randomizirani v skupino zdravljenja z atezolizumabom ali docetakselom. Srednje preživetje zdravljenih z atezolizumabom je bilo 13,8 meseca, z docetakselom pa 9,6 meseca. Tudi raziskava POPLAR je primerjala uspešnost zdravljenja bolnikov z atezolizumabom ali docetakselom po prvi liniji KT na osnovi platine. Srednje preživetje je bilo 12,6 meseca za atezolizumab in 9,7 meseca za docetaksel. (24) Boljše preživetje se je izražalo v skupini z večjo izraženostjo PD-L1. Raziskava BIRCH je raziskovala učinkovitost atezolizumaba pri bolnikih z NDPR v različnih linijah zdravljenja. Bolniki so bili vključeni, če so imeli PD-L1 izražen v vsaj 5 odstotkih tumorskih celic ali imunskih celic. Srednje preživetje je bilo za prvo linijo zdravljenja 23,5 meseca, za drugo in tretjo linijo pa 15,5 in 13,2 meseca. (25)

RAZLOGI ZA KOMBINIRANJE OBSEVANJA IN IMUNOTERAPIJE

Obsevanje je tradicionalno splošno priznani način lokalnega zdravljenja raka, že zgodaj pa so opazili nepričakovani sistemski odziv proti tumorskim celicam na oddaljenih mestih bolezni. O tem je Mole poročal že leta 1953, ki je skoval besedo »abscopal effect« iz latinskega »ab«, kar pomeni »stran od« in grške besede »scopos«, kar pomeni »cilj«. Abscopal efekt je torej pojav, ko obsevanje enega tumorja (primarnega ali zasevka) sproži zmanjšanje ali izginotje tumorjev izven obsevalnega polja. (26)

Kljub temu odkritju v naslednjih šestdesetih letih niso uspeli pojasniti povezave med biološkimi učinki sevanja in imunskim odzivom. Šele napredek v zdravljenju raka in razvoj imunoterapije v zadnjih letih je ponovno vzbudil zanimanje za temeljne radiobiološke raziskave, ki so v nekaj letih prinesle impresiven preskok v razumevanju s sevanjem povezane sistemske imunske reakcije. (27)

Kar nekaj raziskav potrjuje teorijo, da radioterapija deluje kot in situ tumorska vakcina, ki spodbuja sproščanje tumorskih

antigenov in s tem aktivira pridobljeni imunski odziv. Radioterapija tako ni le lokalno zdravljenje, pač pa ima tudi sistemski učinek, saj aktivirane T-celice potujejo v neobsevana področja in po principu spominskih celic izzovejo uničenje tumorskih celic in zmanjšanje tumorja izven obsevanih področij. Abscopal efekt je v praksi redek, saj vemo, da imajo tumorske celice mehanizme, ki jim omogočijo izmikanje nadzoru celic imunskega sistema. (28)

Številne predklinične raziskave s protitelesi PD-1 ali PD-L1 so omogočile vpogled v vlogo PD-1 med obsevanjem. Deng in sodelavci so tako opazili porast izraženosti PD-L1 na tumorjih miši po obsevanju. Ob dodatku protitelesa proti PD-L1 so zaznali hitro zmanjšanje volumna tumorjev v primerjavi s tistimi, ki so jih samo obsevali ali zdravili s protitelesi proti PD-L1. (29) Tega učinka niso opazili, če so poskus opravili pri miših, ki so imele zmanjšano število CD8 citotoksičnih T-celic. Druga skupina raziskovalcev je z obsevanjem implantiranih gliomov pri miših z dozo 10 Gy in dodatkom protitelesa PD-1 opisala povečanje števila tumor infiltrirajočih limfocitov in zmanjšanje T-regulatornih celic, kar je vodilo v značilno boljši nadzor bolezni in preživetje. (30)

Mehanizmi, s katerimi obsevanje v kombinaciji z imunoterapijo sproži specifičen imunski odziv, so številni in kompleksni. Raziskave kažejo, da so odvisni od skupne doze obsevanja in posamezne doze na frakcijo. (31) Tudi z dozami, ki niso citotoksične, lahko obsevanje pospeši predstavitev antigenov imunskim celicam prek povečane izraženosti MHC receptorjev. Na celični površini se lahko pojavijo novi receptorji (npr. Fas), ki povečajo občutljivost tumorjev za uničenje s strani T-celic. Poleg že omenjenih mehanizmov delovanja je pomemben tudi vpliv obsevanja na mikrookolje, ki spremeni tumorsko supresivno in imunogeno delovanje tako, da prevlada slednje. (32) Zadnji podatki kažejo, da so T-regulatorne celice, ki delujejo imunosupresivno, bolj radiorezistentne in se po obsevanju delež teh celic v tumorskem mikrookolju sorazmerno poveča. V raziskavah, ki potekajo, skušajo s protitelesi PD-1/PD-L1 mikrookolje tako spremeniti, da se po obsevanju ponovno vzpostavi proimunogeno okolje. (25)

V svetu poteka trenutno več kliničnih raziskav, ki preučujejo učinkovitost sočasnega obsevanja s protitelesi PD-1/PD-L1 pri NDPR, prve objavljene rezultate večje klinične raziskave pa predstavljamo v nadaljevanju.

PRVI DOKAZI O IZBOLJŠANJU PREŽIVETJA BOLNIKOV Z NDPR STADIJA III PO RADIKALNEM OBSEVANJU IN DODATNEM ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Po besedah enega izmed vodilnih evropskih strokovnjakov na področju zdravljenja pljučnega raka, prof. Johana Vansteenkisteja, na zadnjem kongresu ESMO v Madridu, septembra 2017, so rezultati nedavno objavljene raziskave faze III PACIFIC pravi cunami v zdravljenju bolnikov z NDPR. Gre za bolnike stadija III, pri katerih je 5-letno preživetje okoli 20-odstotno po kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem. (33) Prvič po skoraj dveh desetletjih, odkar je meta-analiza raziskav pri teh bolnikih pokazala nekaj odstotkov boljše preživetje, zdravljenja s konkomitantno kemoradioterapijo v primerjavi s sekvenčno kemoterapijo in obsevanjem, si lahko obetamo izjemen napredek v uspešnosti zdravljenja teh bolnikov. (34) Prav tako je to prva klinična raziskava nasploh, ki je dokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in imunoterapijo. V tej raziskavi so spremljali učinkovitost zdravila durvalumab, ki je prav tako monoklonsko protitelo, usmerjeno proti PD-L1.

V raziskavo PACIFIC je bilo vključenih 713 bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim NDPR (stadij III). Raziskava je

potekala v 236 središčih šestindvajsetih držav. Bolnike brez napredovanja bolezni so en do 42 dni po zaključeni kemoradioterapiji, ki predstavlja standardno zdravljenje teh bolnikov, randomizirali v dve skupini. Prva je prejela imunoterapijo - durvalumab, druga pa placebo. Primarna cilja raziskave sta bila spremljanje časa brez napredovanja bolezni (PFS) in preživetje. Pokazala se je velika razlika v PFS, za durvalumab je znašala 16,8 meseca, za placebo pa 5,6 meseca. Tudi odgovorov na zdravljenje je bilo pri durvalumabu več kot pri placebo (28,4 % proti 16 %). Neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 je bilo v skupini, ki je prejela durvalumab, skoraj 30 odstotkov, vendar so jih zabeležili presenetljivo veliko tudi v skupini, ki je prejela placebo (26 %). Učinkovitost durvalumaba nakazuje tudi število pojavov novih lezij, pri durvalumabu je bil delež teh 20-odstoten, pri placebo pa 32-odstoten, kot tudi manjše število nastanka možganskih zasevkov (5,5 % proti 11 %). Ti rezultati nedvomno odpirajo novo poglavje zdravljenja lokalno napredovalega NDPR.

Kmalu pričakujemo rezultate vsaj še nekaj raziskav, pri katerih preskušajo imunoterapijo po obsevanju in kemoterapiji, kot je npr. študija NICOLAS z zdravilom nivolumab. V drugih raziskavah pa so ubrali strategijo sočasne kemoradioterapije z imunskimi zdravili (raziskava pembrolizumaba in raziskava RTOG 3505 z nivolumabom), tudi rezultate teh nestrpno čakamo. (35)

ZAKLJUČEK

Sinergistično delovanje obsevanja in imunoterapije briše meje med sistemskim in lokalnim načinom zdravljenja raka. Obsevanje s svojim sistemskim učinkom, sproščanjem in spreminjanjem antigenov tumorskih celic vpliva na imunski sistem na načine, ki jih šele začenjamo razumevati. Prihodnje raziskave bodo dale odgovore, kateri način kombiniranja imunoterapije in obsevanja je najbolj primeren za posamezne bolnike. Nedvomno bomo tudi na tem področju pričali novim spoznanjem, ki bodo vodila v personalizirano zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim NDPR.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/09/2017.
2. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
3. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1944; 251(17): 2255-61.
4. Wang C, Huang S. Drug Development Against Metastatic Cancers. *Yale J Biol Med* 2017; 90: 119-23.
5. Watson WL, Berg JW. Oat cell lung cancer. *Cancer* 1962; 15: 759-68.
6. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(21): 3554-61.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc 2004; 350(21): 2129-39.
8. Lovly C, L. Horn, W. Pao. 2016. Molecular Profiling of Lung Cancer. *My Cancer Genome* <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/> dostop 20.9.2017. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991; (262): 3-11.
9. Karachaliou N, Cao MG, Teixidó C, Viteri S, Morales-Espinosa D, Santarpia M. Understanding the function and dysfunction of the immune system in lung cancer: the role of immune checkpoints. *Cancer biology & medicine* 2015; 12(2): 79-86.
10. Stewart TJ, Abrams SI. How tumors escape mass destruction. *Oncogene* 2008; 27: 5894-903.
11. Blank C, Gajewski T, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 307-14.
12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704.
13. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-34.
14. Zhang Y, Huang S, Gong D, Qin Y, Shen Q. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8 T lymphocytes in human non-small cell lung cancer. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 389-95.

16. Seyedin SN, Schoenhals JE, Lee D, Cortez M, Wang X, Niknam S, et al. Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy. *Immunotherapy* 2015; 7(9): 967-980.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt W E.E., Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-35.
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-39.
19. Carbone D, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415-26.
20. Garon EB, Naiyer AR, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-28.
21. Herbst RS, Baas P, Kim D, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J, 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): 1540-1550.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (19): 1823-1833.
23. 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.
24. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-46.
25. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017; 35(24): 2781-9.
26. Mole RH. Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *Br J Radiol* 1953; 26(305): 234-41.
27. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1325-32.
28. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*; 2015; 41(6): 503-10.
29. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 687-95.
30. Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 Blockade and Stereotactic Radiation Produce Long-Term Survival in Mice With Intracranial Gliomas. *Int J Radiat Oncol* 2013; 86(2): 343-9.
31. Gandhi SJ, Minn AJ, Vonderheide RH, Wherry EJ, Hahn SM, Maity A. Awakening the immune system with radiation: Optimal dose and fractionation. *Cancer Lett* 2015; 368(2): 185-90.
32. Lumniczky K, Sáfrány G. The impact of radiation therapy on the antitumor immunity: Local effects and systemic consequences. *Cancer Lett* 2015; 356(1): 114-25.
33. Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, Milic A, Kovac V. Induction gemcitabine in standard dose
or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally
advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radiol Oncol* 2014; 48(4): 369-380.
34. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer p. *N Engl J Med* 2017; p. NEJMoa17099372017: 1-11.
35. Campbell AM, Decker RH. Mini-review of conventional and hypofractionated radiation therapy combined with immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2007; 6(2): 220-9.