

Proceeding Book >



# WORK CONFERENCE XVI

INDONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY  
(KONFERENSI KERJA XVI  
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA)

theme :  
INCREASING PULMONOLOGY COMPETENCE  
TO STRENGTHENING  
COMPETITIVENESS IN SDGs ERA

September, 11<sup>th</sup> - 16<sup>th</sup>, 2019

Alila Hotel Solo



# KUMPULAN MAKALAH

## WORK CONFERENCE XVI INDONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY

Theme :

Increasing Pulmonology Competence to Strengthening  
Competitiveness In SDGs Era

**Alila Hotel Solo, September 11<sup>th</sup> – 16<sup>th</sup> 2019**

# KUMPULAN MAKALAH

## WORK CONFERENCE XVI INDONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY

Theme :

Increasing Pulmonology Competence to Strengthening  
Competitiveness In SDGs Era

Hak Cipta© Panitia Work Conference XVI Indonesian Society of  
Respirology. 2019

### Editor

Prof. Dr. dr. Suradi, SpP(K), MARS, FISR (UNS)  
Dr. dr. Reviono, SpP(K), FISR (UNS)  
Dr. dr. Yusup Subagio Sutanto, SpP(K), FISR (UNS)  
Dr. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FAPSR, FISR (UI)  
Dr. dr. Susanthi Djajalaksana, Sp.P(K), FISR, FAPSR (UB)  
dr. Isnin Anang Marhana, Sp.P (K), FISR, FAPSR (UNAIR)

### Penyunting

Dr. dr. Harsini, Sp.P(K), FISR

### Reviewer

dr. Jatu Aphridasari, Sp.P(K), FISR

### Ilustrasi Sampul

Arif Hasanudin  
UNS Press

### Penerbit & Percetakan

Penerbitan dan Pencetakan UNS (UNS Press)  
Jl. Ir. Sutami 36 A Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia 57126  
Telp. (0271) 646994 Psw. 341 Fax. 0271 7890628  
Website : [www.unspress.uns.ac.id](http://www.unspress.uns.ac.id)  
Email : [unspress@uns.ac.id](mailto:unspress@uns.ac.id)

Cetakan pertama, September 2019

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang  
*All Right Reserved*

**ISBN 978-602-397-294-4**

**ORGANIZING COMMITTEE**  
**WORK CONFERENCE XVI INDOONESIAN SOCIETY OF RESPIROLOGY**  
**SOLO, SEPTEMBER 11<sup>th</sup> – 16<sup>th</sup> 2019**

**Patron**

Chief of Perhimpunan Dokter Paru Indonesia

**Advisory Board**

Prof. dr. Anwar Jusuf, Sp.P(K), FISR  
Prof. dr. Menaldi Rasmin, Sp.P(K), FISR  
Prof. dr. Faisal Yunus, PhD., Sp.P(K), FISR  
Prof. Dr. dr. Suradi, Sp.P(K), MARS, FISR  
Prof. Dr. dr. Muhammad Amin, Sp.P(K), FISR  
Dr. dr. Eddy Surjanto, Sp.P(K)  
Dr. Hadi Subroto, Sp.P(K), MARS

**Committee**

Chairman : Dr. dr. Harsini, Sp.P(K), FISR  
Secretary : dr. A. Farih Raharjo, Sp.P(K), M.Kes, FISR  
Treasurer : Dr. dr. Yusup Subagio Sutanto, Sp.P(K), FISR  
Vice Treasurer : dr. Fathiyah Isbaniah, Sp.P(K), FISR

**Funding**

Dr. dr. Reviono, Sp.P(K), FISR  
dr. Windhu Prasetyo, Sp.P(K), FISR  
dr. Chrisrianto Edy Nugroho, Sp.P, FISR

**Administration and Registration**

dr. Artrien Adhiputri, Sp.P, M.Biomed  
dr. Hendrastutik, Sp.P, M.Kes

**Event, Art and Scientific Exhibition**

dr. Kurnianto, Sp.P  
dr. Musdalifah, Sp.P, M.Kes  
dr. Niwan Tristanto M, Sp.P  
dr. Hayu Ratna Taufiqi, Sp.P, M.Kes

#### **FB and Souvenir**

dr. Anita Muntafi'ah, Sp.P, M.Kes, FISR  
dr. Ratna Lusiawati, Sp.P, M.Kes  
dr. Indrawati Sri Wulan  
dr. Azizah Suprihatin

#### **Organisatory Meeting**

dr. Novita Tjahyaningsih, Sp.P, FISR  
dr. Riana Sari, Sp.P  
dr. Zakiah Novianti, Sp.P, M.Kes

#### **Scientific, Oral and Poster Presentation**

Dr. dr. Susanthi Djajalaksana, Sp.P(K), FISR  
dr. Andika Chandra Putra, PhD., Sp.P, FAPSR  
dr. Ana Rima, Sp.P(K), FISR  
dr. Jatu Aphridasari, Sp.P(K), FISR  
dr. Hartanto Dwi Nugroho, Sp.P  
dr. Novita Eva Sawitri, Sp.P, M.Kes  
dr. Magdalena Sutanto, Sp.P, M.Kes

#### **Transportation dan Accommodation**

dr. Imron Riyatno, Sp.P, M.Kes  
dr. Y. Slamet Nugroho, Sp.P  
dr. Enny S Sardjono, Sp.P, FISR

#### **Permit and Security**

dr. Juli Purnomo, Sp.P, MPH  
dr. Hindriyanto, Sp.P  
dr. Bambang Sumantoro, Sp.P

#### **Publication and Documentation**

dr. Widayanto, Sp.P, M.Kes  
dr. Gatiningdyah, Sp.P

#### **Tour and Ladies Programme**

dr. Nia Marina Premesti, Sp.P, FISR  
dr. Sri Hartatik, Sp.P, M.Kes

<i>Pemetrexed as 1<sup>st</sup> line treatment for Malignant Pleural mesothelioma</i> .....	92
<b>Elisna Syahrudin</b>	
<i>Treatment strategies in ALK –Positive NSCLC</i> .....	93
<b>Laksmi Wulandari</b>	
<i>Endobronchial Ultrasound</i> .....	105
<b>Wahyu Aniwidyarningsih</b>	
<i>Management of NSCLC : the Era of Immunotherapy</i> .....	106
<b>Laksmi Wulandari</b>	
<i>Peranan Radiasi pada Kanker Paru</i> .....	118
<b>Dewi Syafriyetti Soeis</b>	
<i>Cancer pain management</i> .....	130
<b>Elisna Syahrudin</b>	
<i>The role of Stem Cells in Lung Maintenance and Repair</i> .....	131
<b>Fariz Nurwidya</b>	
<i>ICS/ LABA in COPD Management Friend or Foe?</i> .....	139
<b>Iswanto</b>	
<i>Maximizing Dual Bronchodilators for COPD Patient's Benefit</i> 152	
<b>Amira Tarigan</b>	
<i>Nasal High Flow Oxygen Therapy in Respiratory Distress or Failure</i> .....	168
<b>Menaldi Rasmin</b>	
<i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)</i> .....	169
<b>Iin Noor Chozin</b>	
<i>Role of pulmonologist in prevention, diagnosis and treatment of thoracic oncology : current position and future direction</i> ....	180
<b>Kwun M Fong</b>	
<i>Sistem Rujukan Berjenjang pada Penyakit Paru dan Pernapasan</i> .....	181
<b>Alvin Kosasih</b>	

# MANAGEMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: THE ERA OF IMMUNOTHERAPY

Laksmi Wulandari

## ABSTRAK

Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Data dari GLOBOCAN menyebutkan bahwa kanker paru menyumbang sekitar 13% dari diagnosis kanker pada 2012, dan diperkirakan 1,8 juta kasus kanker paru baru yang didiagnosis. Non-small cell lung cancer (NSCLC) mewakili sekitar 85% dari semua jenis kanker paru-paru.

Imunoterapi adalah jenis pengobatan kanker yang menggunakan pertahanan alami tubuh untuk mengidentifikasi, menyerang, dan membunuh sel-sel kanker. Checkpoint inhibitor adalah protein pada permukaan limfosit dan sel imun lainnya, terutama pada sel T sitotoksik yang mampu menginduksi sinyal stimulasi atau penghambatan untuk memicu atau mengurangi respon imun adaptif seluler ketika terikat dengan ligan spesifik mereka. Banyak checkpoint telah ditemukan, termasuk CTLA-4, PD-1 (dan ligannya, PD-L1), B7-H3, B7x, imunoglobulin sel T (Ig) dan molekul yang mengandung molekul-3 musin, dan attenuator limfosit sel B dan T. Mayoritas toksisitas yang timbul pada penggunaan inhibitor checkpoint immune adalah immune related adverse events (irAEs) yang dihasilkan dari aktivasi sistem kekebalan yang tidak spesifik dan induksi kerusakan atau perubahan jaringan autoimun, meskipun mekanisme berbeda berdasarkan pada organ yang terlibat. Checkpoint inhibitor telah menandai era baru dalam pengobatan NSCLC. Checkpoint inhibitor menawarkan pilihan pengobatan dengan peningkatan efektivitas dan lebih sedikit efek samping untuk pasien yang mengalami progresi penyakit.

## PENDAHULUAN

Kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Data dari GLOBOCAN mengenai insiden dan kematian akibat kanker menyebutkan bahwa kanker paru-paru menyumbang sekitar 13% dari diagnosis kanker pada 2012, dan diperkirakan 1,8 juta kasus kanker paru baru yang didiagnosis. Non-small cell lung cancer (NSCLC) mewakili sekitar 85% dari semua jenis kanker paru-paru. Data terbaru telah mengkonfirmasi bahwa pengobatan menggunakan imunoterapi telah mengubah paradigma besar dalam pengobatan advanced NSCLC (Molina et al 2008, Rolfo et al 2017, Torre et al 2015, Vavala 2018).

## IMUNOTERAPI UNTUK KANKER PARU

Imunoterapi adalah jenis pengobatan kanker yang menggunakan pertahanan alami tubuh untuk mengidentifikasi, menyerang, dan membunuh sel-sel kanker. Sistem kekebalan telah dirancang untuk menyerang sel apa pun yang dilihatnya tidak sehat atau abnormal. Sebagian besar imunoterapi disebut sebagai terapi biologis (FSAC 2017).

Beberapa jenis pengobatan imunoterapi dapat membantu melawan kanker dengan cara (FSAC 2017):

- Meningkatkan sistem kekebalan tubuh, sehingga bisa lebih baik dalam memerangi kanker.
- "Menandai" sel kanker sehingga sistem kekebalan tubuh dapat menemukan dan menghancurkannya dengan lebih baik. Hal tersebut membuat kanker tidak bisa bersembunyi dari sistem kekebalan tubuh.
- Membantu sistem kekebalan tubuh menemukan sel kanker dan memberikan pengobatan langsung ke sel kanker tersebut, seperti kemoterapi dan radiasi.

Selama ini kanker paru-paru dianggap sebagai neoplasma non-imunogenik. Penelitian terbaru telah mengkonfirmasi bahwa kanker paru-paru melibatkan perubahan genetik dan/atau epigenetik yang dapat menyebabkan generasi neoantigen, yang dikenal sebagai fragmen protein bermutasi yang ditampilkan



dalam kompleks histokompatibilitas utama sel tumor yang penting untuk respon imun anti-tumor (Taube et al 2014, Vavala 2018).

### **INHIBITOR CHECKPOINT**

Imunoterapi telah disetujui untuk pengobatan NSCLC setelah respon yang sangat baik dan tahan lama, profil toksisitas yang rendah, dan dampak pada OS seperti yang terlihat pada uji klinis PHASE III (Brahmer et al 2015, Reck et al 2016, Rittmeyer et al 2017, Vavala 2018). Sistem kekebalan memiliki "perlindungan" untuk mencegahnya menyerang sel-sel sehat. Perlindungan ini disebut dengan checkpoint. Mereka memperlambat atau menghentikan serangan sistem kekebalan ketika jaringan sehat terancam. Beberapa kanker telah belajar cara mengaktifkan checkpoint ini untuk menghindari dari serangan sistem kekebalan tubuh. Sel kanker menipu tubuh untuk mematikan pertahanannya sendiri. Obat baru yang disebut inhibitor checkpoint dirancang untuk mematikan checkpoint ini, dan membantu tubuh melawan kanker (FSAC 2017).

Checkpoint inhibitor adalah protein pada permukaan limfosit dan sel imun lainnya, terutama pada sel T sitotoksik yang mampu menginduksi sinyal stimulasi atau penghambatan untuk memicu atau mengurangi respon imun adaptif seluler ketika terikat dengan ligan spesifik mereka. Banyak checkpoint telah ditemukan, termasuk CTLA-4, PD-1 (dan ligannya, PD-L1), B7-H3, B7x, imunoglobulin sel T (Ig) dan molekul yang mengandung molekul-3 musin, dan attenuator limfosit sel B dan T (Harvey 2014, Herzberg et al 2017, Malhotra et al 2017, Vavala 2018).

#### **Inhibitor PD-1 dan PD-L1**

Obat-obatan ini menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara memblokir sel kanker menggunakan PD-L1 untuk bersembunyi, sehingga memungkinkan sel T untuk membunuh sel kanker.

- Pada 2015, nivolumab (Opdivo®) adalah inhibitor PD-1 pertama yang disetujui untuk terapi kanker paru. Pengobatan ini digunakan untuk pasien NSCLC yang tidak lagi berespon baik setelah kemoterapi dan terapi target EGFR atau ALK (jika

tumor memiliki mutasi genetik). Selain itu, juga telah disetujui untuk kanker kandung kemih, melanoma, kanker ginjal, dan kanker kepala dan leher (FSAC 2017).

Nivolumab adalah *fully human* IgG4 checkpoint inhibitor yang mengikat PD-1 dan mencegah terjadinya interaksi dengan PD-L1 dan PD-L2 (juga disebut B7-DC atau CD273). Setelah studi Phase I oleh Brahmer et al., Nivolumab telah dievaluasi dalam uji coba Phase III CHECK-MATE-017 dan CHECK-MATE-057 (Borghaei 2015, Brahmer et al 2015, Brahmer 2010. CHECK-MATE-017 membandingkan nivolumab dengan docetaxel pada 272 pasien advanced NSCLC (squamous), pra-perawatan, di mana positifitas PD-L1 bukan keharusan. Percobaan ini mengarah pada persetujuan pertama FDA untuk imunoterapi NSCLC, dengan median OS 9,2 bulan pada kelompok nivolumab (confidence interval 95% [CI]: 7,3–13,3) dibandingkan 6,0 bulan pada kelompok docetaxel (95% CI: 5,1-7,3) dan ORR 20% berbanding 9% ( $p = 0,008$ ). Durasi rata-rata respon adalah NR dengan nivolumab (kisaran: 2,9-20,5 bulan [tanggapan yang sedang berlangsung pada saat analisis]) bila dibandingkan dengan 8,4 bulan untuk docetaxel (kisaran: 1,4 [dengan data yang disensor karena pasien menerima terapi selanjutnya] menjadi 15,2 [respon berkelanjutan pada saat analisis]) (Brahmer et al 2015).

CHECK-MATE-057 mengevaluasi nivolumab versus docetaxel pada 582 pasien advanced NSCLC (non-squamous), pra-perawatan. OS median lebih lama dengan nivolumab (12,2 bulan; 95% CI: 9,7-15,0) dibandingkan dengan docetaxel (9,4 bulan; 95% CI: 8,0-10,7). ORR juga lebih tinggi dengan nivolumab dibandingkan docetaxel (19,0% berbanding 12,0%;  $p = 0,02$ ). PD-L1 dinilai secara retrospektif pada spesimen biopsi tumor pretreatment yang dikumpulkan secara prospektif dari 582 pasien yang menjalani pengacakan; 455 (78%) memiliki ekspresi PD-L1 yang dapat diukur. Kasus PD-L1-negatif non-squamous NSCLC tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dengan imunoterapi dibandingkan dengan efek kemoterapi yang terlihat pada populasi squamous (<1% PD-L1 OS HR: 0,90 [95% CI: 0,66-1,24]; <5% PD-L1 OS HR: 1,01

[95% CI: 0,77-1,34]; dan <10% PD-L1 OS HR: 1,00 [95% CI: 0,76-1,31]) (Borghaei et al 2015).

Pembrolizumab (Keytruda®) adalah *humanised IgG4 monoclonal antibody* yang menargetkan PD-1. Efektivitas dan keamanan pembrolizumab pertama kali dinilai dalam NSCLC dalam studi Phase I KEYNOTE-001 oleh Garon et al. pada tahun 2015. Kemudian KEYNOTE-010, uji coba Phase III yang dianalogikan dengan CHECKMATE-017 dan 057, membandingkan pembrolizumab pada dua dosis, 2 mg/kg dan 10 mg/kg setiap 3 minggu, dengan docetaxel pada 1.034 pasien. Hanya pasien dengan ekspresi  $\geq 1\%$  PD-L1-positif yang diikuti dalam penelitian ini, dengan 593 pasien dikelompokkan berdasarkan positifitas PD-L1 menggunakan 50% cut-off. Pasien yang diobati dengan pembrolizumab memiliki OS median yang lebih tinggi dibandingkan dengan docetaxel (10 mg/kg: 12,7 berbanding 8,5 bulan; HR: 0,61;  $p < 0,0001$ ; dan 2 mg/kg: 10,4 bulan; HR 0,71;  $p = 0,0008$ ). Ketika dikelompokkan berdasarkan kepositifan PD-L1, yang didefinisikan sebagai skor proporsi tumor  $\geq 50\%$ , manfaat bertahan hidup lebih terasa (HR: 0,50 dan 0,54 untuk kohort 10 mg/kg dan 2 mg/kg, masing-masing), dengan kelangsungan hidup rata-rata 17,3 dan 14,9 bulan masing-masing. Dalam analisis subkelompok, histologi squamous dan non-squamous lebih baik pada grup pembrolizumab, konsisten dengan hasil dari uji klinis nivolumab (Garon et al 2018, Herbst et al 2016). Berdasarkan kelangsungan hidup yang belum pernah terjadi sebelumnya yang dicapai dalam populasi PD-L1-positif, FDA menyetujui pembrolizumab sebagai terapi lini kedua pada pasien dengan skor proporsi PD-L1 tumor  $\geq 1\%$  (Vavala 2018).

Pada KEYNOTE-021, pembrolizumab lini pertama dikombinasikan dengan carboplatin plus pemetrexed yang mengarah ke respon objektif pada 55% dari semua pasien; khususnya, respon objektif diamati pada 54% pasien dengan ekspresi PD-L1  $\geq 1\%$  dan pada 80% dari mereka dengan ekspresi PD-L1  $\geq 50\%$ . Hasil terbaru menunjukkan PFS meningkat secara signifikan dengan pembrolizumab plus kemoterapi versus kemoterapi saja (HR: 0,54; 95% CI: 0,33-

0,88;  $p = 0,0067$ ), dengan median (95% CI) PFS 19 bulan (8,5-NR) dibandingkan 8,9 bulan (95% CI: 6.2–11.8). OS median adalah NR (95% CI: 22,8-NR) untuk pembrolizumab plus kemoterapi dan 20,9 bulan (14,9-NR) pada kelompok kemoterapi (Langer et al 2016). Data-data ini mengarah pada percepatan persetujuan, tetapi otorisasi yang berkelanjutan untuk indikasi ini mungkin bergantung pada verifikasi dan deskripsi manfaat klinis uji coba konfirmasi di kemudian hari (Vavala 2018).

Pembrolizumab akhirnya diuji sebagai terapi lini pertama untuk metastasis NSCLC dibandingkan dengan rejimen kemoterapi yang berbeda dalam uji coba Phase III KEYNOTE-024. Pasien ( $n=154$ ) dengan pewarnaan PD-L1-positif  $\geq 50\%$  dan tidak ada mutasi EGFR atau ALK rearrangements menerima pembrolizumab, sementara 151 pasien menerima pilihan kemoterapi berbasis platinum dari peneliti. PFS adalah end point utama dan secara signifikan lebih lama dengan pembrolizumab dibandingkan dengan kemoterapi (10,3 vs 6,0 bulan; HR: 0,50;  $p < 0,001$ ). OS juga secara signifikan lebih baik pada kelompok pembrolizumab (HR: 0,60; 95% CI: 0,41-0,89;  $p = 0,005$ ) (Reck et al 2016). Berdasarkan perbaikan signifikan dalam PFS dan OS yang dilaporkan oleh penelitian ini, FDA menyetujui pembrolizumab sebagai pengobatan lini pertama pasien NSCLC metastasis yang tumornya mengekspresikan PD-L1 pada  $\geq 50\%$  sel tumor. Hal ini juga disetujui dalam kombinasi dengan kemoterapi untuk mengobati NSCLC nonsquamous, bahkan jika tidak ada tanda-tanda penanda PD-L1 (Vavala 2018). Terapi ini juga disetujui untuk semua tumor dengan biomarker MSI-H atau dMMR, pada kanker kepala dan leher, limfoma Hodgkin, dan melanoma (FSAC 2017).

- Atezolizumab (Tencentriq ®) adalah *fully humanized engineered IgG1 monoclonal antibody* yang melawan PD-L1. Berdasarkan hasil studi OAK, pada tahun 2016 FDA memberikan persetujuan untuk penggunaannya pada pasien dengan advanced NSCLC yang penyakitnya berkembang ketika diobati dengan kemoterapi berbasis platinum. Uji coba

tambahan lainnya (Doroshov et al 2019, O'Kane et al 2016, Puzanov et al 2017).

## KESIMPULAN

Checkpoint inhibitor telah menandai era baru dalam pengobatan NSCLC. Mereka menawarkan pilihan pengobatan dengan peningkatan efektivitas dan lebih sedikit efek samping untuk pasien yang mengalami progresi penyakit. Beberapa uji klinis sedang mengeksplorasi penggunaan inhibitor checkpoint pada berbagai tahap NSCLC, sebagai kombinasi bagian atau pengobatan tunggal. Pada Desember 2017, lebih dari 250 uji klinis terdaftar di [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) untuk pengobatan kanker paru-paru dengan pembrolizumab, nivolumab atau atezolizumab. Sementara ada kemungkinan bahwa indikasi inhibitor checkpoint imun akan berkembang di masa depan, penting untuk dicatat bahwa persetujuan peraturan saat ini hanya untuk pasien dengan pasien advanced NSCLC, dan dalam kasus pembrolizumab hanya dalam kombinasi dengan uji PD-L1. Secara khusus, pembrolizumab disetujui sebagai terapi lini pertama untuk advanced NSCLC dengan kadar PD-L1  $\geq 50\%$  dan terapi lini kedua dengan ekspresi PD-L1  $\geq 1\%$ . Atezolizumab dan nivolumab disetujui sebagai terapi lini kedua terlepas dari status PD-L1 (Raju et al 2018).

Imunoterapi dengan inhibitor checkpoint untuk advanced NSCLC telah menghasilkan paradigma baru dari opsi pengobatan yang memberikan peningkatan OS, dan profil toksisitas yang lebih ringan namun berbeda jika dibandingkan dengan kemoterapi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan urutan waktu yang tepat dan kombinasi yang tepat antara kemoterapi dengan imunoterapi, biomarker untuk menilai respon dan untuk memprediksi toksisitas dan penentuan penyebab resistensi primer atau sekunder terhadap imunoterapi (Raju et al 2018).

## Daftar Pustaka

- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2017). Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med* 377(20), p 1919–1929.
- Borghaei H et al (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced non squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373, p 1627-39.
- Brahmer JR et al (2010). Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28(19), p 3167-3175.
- Brahmer J et al (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373(2), p 123-35.
- Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al (2019). Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*, p 1-21
- FDA Drug Label: Durvalumab (2017). Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf). Accessed Juli 12, 2019.
- Frankly Speaking About Cancer (2017). Immunotherapy and Lung Cancer. Cancer Support Community. Gilda's Club Worldwide.
- Garon EB et al (2015). Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372, p 2018-2028
- Harvey RD (2014). Immunologic and clinical effects of targeting PD-1 in lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 96(2), p 214-223.
- Herbst RS et al (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027), p 1540-1550.
- Herzberg B et al (2017). Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 22(1), p 81-88.

- Langer CJ et al (2016). 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* 17(11), p 1497-1508.
- Malhotra J et al (2017). Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 6(2), p 198-211.
- Molina J, Yang P, Cassivi S, et al (2008). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 83(5), p 584-94.
- O'Kane GM, Labbé C, Doherty MK, Young K, Albaba H, Leighl NB (2016). Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncologist* 22, p 70-80.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al (2017). Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 5, p 95.
- Raju S, Joseph R, Sehgal S (1992). Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *ImmunoTargets and Therapy* 7, p 63-75.
- Reck M et al (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375(19), p 1823-1833.
- Rittmeyer A et al (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A Phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389(10066), p 255-265.

- Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, et al (2017). Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. A. Naing, J. Hajjar (eds), Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology 995 N Engl J Med 358, p 97-125
- Taube JM et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res 20(19), p 5064-5074.
- Torre LA et al (2015). Global cancer statistics, 2012. Ca Cancer J Clin 65(2), p 87-108.
- Vavala T (2018). Management of Non-Small Cell Lung cancer: The Era of Immunotherapy. European Medical Journal 3(2) , p 100-107.