

Jussi P. Koivunen ja Sanna Iivanainen

Edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän lääkehoito: molekyyli-genetiikka, täsmälääkkeet ja immuno-onkologia tiennäyttäjinä

Valtaosa keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia keuhkosityöpä. Sen levinneen tautimuodon ennuste on merkittävästi parantunut uusien täsmälääkkeiden ja immuno-onkologisten hoitojen myötä. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon optimaalinen suunnittelu vaatii molekyyli-patologisia erityistutkimuksia, joiden edellytys on edustavien kudospäätteiden otto. Vaikka vain pieni osa potilaista soveltuu täsmälääkehoitoihin, yksittäisen potilaan kannalta aktivoiviin mutaatioihin suunnattujen kohdennettujen hoitojen ennusteellinen merkitys on huomattava. Immuno-onkologisten hoitojen kohdepotilasjoukko on suuri, mutta vain murto-osa heistä hyötyy lääkehoidoista.

Suomessa todetaan vuosittain noin 2700 uutta keuhkosityöpää, ja se aiheuttaa eniten syöpäkuolemia maassamme. Jopa 90 % keuhkosityövistä on tupakoinnin aiheuttamia. Keuhkosityöpä on miehillä lähes kaksi kertaa yleisempi kuin naisilla, joskin miesten keuhkosityövän ilmaantuvuus on pienentynyt 1970-luvulta lähtien. Naisten keuhkosityövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus sen sijaan lisääntyvät (Suomen Syöpärekisteri, 2019). Merkittävin yksittäinen keuhkosityöpäkuolleisuutta vähentävä tekijä on väestön tupakoinnin vähentyminen. Tätä tukevia toimenpiteitä tulisi kehittää systemaattisesti niin terveydenhuollossa kuin muillakin yhteiskunnan toimialueilla.

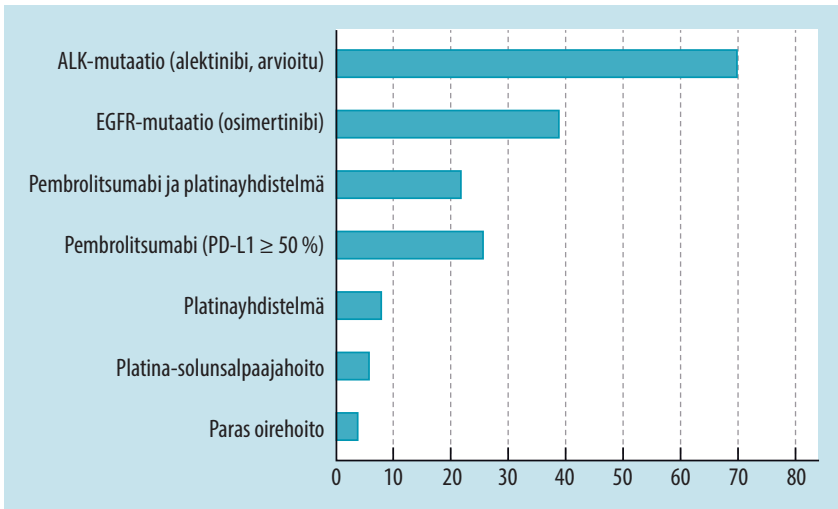
Ei-pienisoluisia keuhkosityöpiä on 85 % kaikista keuhkosityövistä, ja 40 %:lla potilaista tauti todetaan edenneessä vaiheessa (levinneisyysaste IV). Merkittävä osa matalamman levinneisyysasteen potilaista ei perussairauksiensa tai yleistilansa vuoksi sovellu paranemiseen tähtääviin hoitoihin, jolloin hoito noudattelee edenneen syövän hoitolinjoja. Vasta 1980-luvulla tunnistettiin hoitoja, jotka paransivat

edennyttä syöpää sairastavien potilaiden elossaoloaikaan parhaaseen oirehoitoon verrattuna.

Platinajohdokset olivat ensimmäisiä lääkeaineita, jotka pidensivät ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavien elossaoloaikaan, ja myöhemmin havaittiin platinayhdistelmien johtavan parempaan elossaoloaikaan (elossaoloajan mediaani noin 10 kk) (1,2). Täsmälääkkeet ja immuunihoidot ovat tulleet käyttöön 2000-luvulla ja edelleen parantaneet potilaiden ennustetta (KUVA). Erityisesti adenokarsinomia sairastavien potilaiden elossaoloaika on pidentynyt, sillä sekä täsmälääkkeiden että immuunihoidon teho niihin on suurin. Tässä histologisessa alaryhmässä kahden vuoden elossaolo-osuudet ovat suurentuneet 2000-luvulla 5 %:sta 15 %:iin (3).

Molekyyli-genetiikka ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä

Täsmälääkkeiden ja immuunihoidon optimaalisen käytön edellytyksenä on laajamittainen molekyyli-genetiikan käyttö hoidon suunnitte-



KUVA. Levinnyttä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavien potilaiden elossaoloajan mediaani (kk) eri hoito-
muotojen yhteydessä.

lun perustana. Molekyylogeneettinen analyysi on nykyisin osa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän rutiinidiagnostiikkaa. Keuhkosyövän optimaalinen hoito kattaa sekä parhaan mahdollisen syöpään kohdistuvan tehon että hoidon siedettävyyden. Hoidon siedettävyys on erityisen tärkeää keuhkosyövän yhteydessä verrattuna moniin muihin syöpätyyppeihin, kun otetaan huomioon potilaiden iäkkäys ja tyypillisesti muu runsas sairastavuus. Suomessa molekulaarisen analytiikan laajuuteen vaikuttavat myös oraalisten lääkkeiden korvattavuudet.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän molekyylogeneettinen analyysi voidaan karkeasti jakaa kahteen kategoriaan: aktivoivat onkogeeniset muutokset ja vastetta immuno-onkologiseen hoitoon ennustavat tekijät. Aktivoivia onkogeenisia muutoksia, jotka kuuluvat rutiinidiagnostiikkaan, ovat *EGFR*-mutaatiot sekä *ALK*- ja *ROS1*-translokaatiot, jotka tulisi testata ei-levyepiteelikarsinomia sairastavilta tai kaikilta potilailta, joilla ei ole tupakointitautustaa histologiasta riippumatta. Muita merkityksellisiä geneettisiä muutoksia ovat *NTRK*- ja *RET*-translokaatiot, *cMET ex14 skipping* -muutos, *HER2*-muutokset sekä *K-Ras G12C* -mutaatio, ja joko harvinaisuutensa tai lääkekorvattavuuksien puutteen vuoksi näiden ei katsota nykyisin kuuluvan rutiinidiagnostiikkaan (4,5).

Immuno-onkologian vastetta ennustavista tekijöistä diagnostiikkaan kuuluu kasvainsolujen PD-L1-ilmentymätason määrittäminen prosentiosuutena kasvainsoluista (4,5). On myös tunnistettu geneettisiä tekijöitä, jotka ennustavat huonoa vastetta immuno-onkologiseen lääkehoitoon, esimerkiksi kasvaimen *STK11*- ja *KEAP1*-mutaatiot (6). Näiden seulominen ei kuitenkaan kuulu rutiinidiagnostiikkaan. Lisäksi aktivoivat geneettiset muutokset, pois lukien *K-Ras*- ja *B-Raf*-mutaatiot, ennustavat yleisesti huonoa vastetta immuno-onkologiseen lääkehoitoon (6,7).

Keuhkosyövän yhteydessä kasvainnäytteiden rajallisuus voi rajoittaa molekyyli diagnostiikan laajuutta. Yleensä optimaaliseen diagnostiikkaan tarvitaan histologiset näytteet, joita voidaan saada joko kirurgisen biopsian tai paksuneulabiopsian avulla. Mikäli paksuneulabiopsiaa käytetään, kannattaa näytteitä ottaa useampia (tavallisesti kolme), jotta varmistetaan diagnostisen materiaalin riittävyys.

Geenimuutosten toteamisessa voidaan käyttää polymeraasiketjureaktio (PCR)- tai rinnakkaissekvensointipohjaisia (NGS) menetelmiä, joista ensimmäisen etu on suurempi herkkyys ja halvempi hinta. Jälkimmäinen taas mahdollistaa suuren määrän yhtäaikaista analyysijä, ja kun testattavien määrä on suuri, se on kustannustehokkaampi ja kasvainkudosta säästäväm-

TAULUKKO. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän molekulaariset muutokset ja niihin kohdistuvat, Suomessa käytössä olevat levinneen taudin lääkähoidot.

Molekulaarinen muutos	Hyvin toimiva lääkeaine	Huonosti toimiva lääkeaine
EGFR-mutaatio (<i>ex19del</i> tai <i>L858R</i> = 90 %)	Osimertinibi Afininibi Dakomitinibi Erlotinibi Gefitinibi	PD-(L)1-lääkkeet
EGFR-mutaatio T790M	Osimertinibi	PD-(L)1-lääkkeet
EGFR-mutaatio <i>ex20ins</i>	–	PD-(L)1-lääkkeet
ALK-translokaatio	Alektinibi Brigatinibi Lorlatinibi Kritsoinibi	PD-(L)1-lääkkeet
ROS1-translokaatio	Kritsoinibi Entrektinibi	PD-(L)1-lääkkeet
NTRK-translokaatio	Entrektinibi Larotrektinibi	PD-(L)1-lääkkeet
RET-translokaatio	Selperkatinibi	PD-(L)1-lääkkeet
PD-L1:n ilmentyminen (> 1 %, > 50 %)	PD-(L)1-vasta-aineet	Täsmälääkkeet
STK11- ja KEAP1-mutaatiot	–	PD-(L)1 lääkkeet

pi. Molekyyligeneettisten tutkimusten laadun takaamiseksi tulee käyttää ulkopuolisesti arvioituja ja validoituja menetelmiä.

Keuhkosyövän kasvainmuutokset ovat usein hankalasti saavutettavissa sijaintinsa tai potilaan keuhkojen huonon toiminnan vuoksi, jolloin kudoksenäytteen ottaminen turvallisesti ei ole mahdollista. Verinäytteestä analysoitavaa kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA) voidaan käyttää apuna molekyylidiagnostiikassa, mikäli kudoksenäytteitä ei ole saatavilla (6–8). Jopa satoja kasvaimen geenimuutoksia voidaan tutkia ctDNA:n avulla, mutta se ei mahdollista kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen määrittystä. Menetelmän ongelmana ovat vähäinen herkkyys ja suhteellisen kallis hinta, mikäli diagnostiikka tehdään rinnakkaissekvensointipohjaisesti.

Lääkehoitoon kehittyvän resistenssin myötä voidaan harkita uusintabiopsiaa. Histologisen uusintabiopsian ongelmana on kasvainten heterogeenisuus. Teoreettisesti nestebiopsia voi antaa paremman kokonaiskäsityksen resistenssimekanismeista. Uusintabiopsioiden merkitys voi tulevaisuudessa suurentua, mikäli käytävissä olevien, resistenssimekanismien yhteydessä toimivien lääkkeiden määrä lisääntyy.

Lääkehoito, kun levinneessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä on aktiivinen onkogeeninen mutaatio

Kun syövässä on aktiivinen mutaatio, suurin osa potilaista saa vasteen täsmähoitoihin ja hoidolla saavutetaan merkittävää elossaoloajan pidentymistä suotuisan haittavaikutusprofiilin lisäksi. Suurin osa kymmenen viime vuoden aikana tehdyistä satunnaistetuista tutkimuksista on osoittanut taudin etenemättömyysajan merkittävän pidentymisen, mutta ei elossaoloajan pidentymistä.

Taustalla on ajateltu olevan runsaan niin sanotun crossover-ilmion. Siinä aiemmalla standardihoidolla hoidetut potilaat saavat taudin edettyä uutta tehokkaampaa lääkettä, joka vaimentaisi mahdollisen elossaoloaikaeron. Tosielämän analyysit ovat osoittaneet keskimääräisen elossaoloajan pidentymisen noin 10:stä 30 kuukautteen (9,10). Todennäköisesti vaikutus on jopa tätä arviota suurempi, kun otetaan huomioon nykyisin käytössä olevat uuden sukupolven tehokkaammat täsmähoidot (**TAULUKKO**).

EGFR-tyrosiinkininaasin estäjät (TKE). Aktiivisia EGFR-mutaatiota todetaan länsimai-

sisäaineistoissa noin 10 %:lla ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavista potilaista. Muutoksen todennäköisyys on suurempi naisilla, rajallisen tupakointihistorian ja adenokarsinoomahistologian yhteydessä. EGFR-TKE:t ovat näiden potilaiden levinneen taudin ensilinjan standardihoitoa. Tämä ei koske *ex20ins*-mutaatioita (< 5 % kaikista), jotka ovat varsin resistenttejä nykyisille TKE-lääkkeille. Kolmannen sukupolven TKE osimertinibi on saavuttanut ensisijaisen aseman viime vuosina, kun otetaan huomioon lääkkeen parempi hoidollinen teho ja siedettävyyden sekä sen toimiminen tärkeimmän resistenssimutaation (*T790M*) hoidossa ja tästä johtuva resistenssimutaation diagnosointitarpeen poistuminen (11–13).

Oligoprogression, jossa kasvaimen eteneminen on rajoittunut yksittäisiin leesioihin, yhteydessä suositellaan kasvavan leesion paikallishoitoa esimerkiksi stereotaktisella sädehoidolla ja TKE-hoidon jatkoa. Syövän laajemman etenemisen yhteydessä suositellaan *T790M*-diagnostiikkaa, jos ensilinjan lääkehoito on ollut muu kuin osimertinibi, ja *T790M*-positiivisessa tilanteessa vaihtoa osimertinibiin. Muulloin vaihtoehtona on solunsalpaajahoito platinayhdistelmällä (4,5).

Immuunihoidon hyöty on yleisesti varsin vähäinen, jos potilaalla on EGFR-mutaatio. Immuunihoidon ei ole vielä tarkkaan asemoitunut osana näiden potilaiden hoitoa. Aktiivisia nykyisiä tutkimuskohteita ovat hoitovaihtoehdot TKE-resistenssin yhteydessä kolmannen sukupolven TKE-hoidon aikana ja potilaiden, joilla on *ex20ins*-mutaatio, hoitaminen. Molempiin alaryhmiin on tulossa uusia lupaavia lääkeaineita.

ALK-tyrosiinikinaasin estäjät. ALK-translokaatioita todetaan 2–3 %:lla potilaista, ja ne ovat selvästi harvinaisempi geneettinen muutos kuin EGFR-mutaatiot. ALK-translokaation esiintyminen on liitetty potilaiden nuorempaan ikään, aggressiivisempaan taudinkuvaan ja adenokarsinoomahistologiaan. ALK-TKE:t ovat keskeisessä asemassa ensilinjan hoidossa, kun potilaalla on ALK-mutaatio. Uudemmat ALK-TKE:t alektinibi ja brigatinibi ovat nykyään syrjäyttäneet kritsotininin, sillä niiden hoidollinen teho on parempi muun muassa la-

ajemman resistenssimutaatioiden kattavuuden ja keskushermostopenetraation vuoksi (14,15).

Hankinnaisen resistenssin aiheuttaman oligoprogression hoidon suositukset noudattelevat EGFR-mutaatiopotilaiden hoitoa. Toisen linjan systeemihoidon valintaan vaikuttaa potilaan hoitohistoria, ja yleensä vaihdetaan toiseen ALK-TKE-lääkkeeseen. Näyttöä kasvaimen uusintabiopsian ja sekundaarimutaatioiden määrittämisen merkityksestä jatkohoitovaihtoehdoista mietittäessä on rajallisesti, vaikka asia onkin nostettu esiin hoitosuosituksissa (4,5).

Harvinaisemmat aktivoivat onkogeeniset mutaatiot. *ROS1*- ja *NTRK*-muutokset ovat hyvin harvinaisia ei-pienisoluisissa keuhkosyöpävissä, niitä esiintyy alle 1 %:lla potilaista. Muutoksen löytyminen on kuitenkin yksittäisen potilaan kannalta erittäin merkittävää, koska tauteihin on tarjolla tehokkaita ja hyvin siedettyjä TKE-lääkkeitä. Suomessa käytössä ovat kritsotinibi ja entrektrinibi *ROS1*-positiivisten sekä larotrektrinibi ja entrektrinibi *NTRK*-positiivisten tautien hoitoon, ja niitä suositellaan ensilinjan hoitoon (4,5,16–18).

Lähtitulevaisuudessa käyttöön tullevat myös useampaan uuteen kohteeseen kohdentuvat hoidot. Lupaavampia uusia lääkemolekyylikohteita ovat *K-Ras G12C*, *RET*-translokaatiot ja *c-Met ex14 skipping* -mutaatio.

Levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän immuno-onkologinen hoito

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä on varsin immunogeeninen sairaus, mikä johtuu potilaiden merkittävästä tupakka-altistuksesta ja siihen liittyvästä kasvaimen suuresta mutaatiokuormasta, poislukien tautitapaukset, joissa on kohdennettava translokaatio tai EGFR-mutaatio (19).

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä oli yksi ensimmäisistä sairauksista, joihin PD-(L)1:een kohdentuvia immuuniaktivaation vapauttajia (checkpoint inhibitors) ryhdyttiin kliinisesti testaamaan. Ensimmäiset satunnaistetut tutkimukset osoittivat hoidon paremman tehon ja siedettävyyden verrattuna toisen linjan solunsalpaajiin sekä kasvainsolujen suuren PD-L1:n

ilmentymisen liittymisen suurempaan kliiniseen hyötyyn (20–22).

Myöhempien tutkimusten perusteella hoitomuodot ovat asemoituneet ensimmäisen linjan hoitoon yksittäin tai yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa. Vasteen immuunihoidon saavien potilaiden osuus on kuitenkin selkeästi pienempi kuin vasteen kohdennettuihin hoitoihin saavien, sillä hoidosta hyötyviä on noin 20 %, joskin suuremman PD-L1:n ilmentymisen potilasjoukossa hyötyvien määrä on suurempi (**TAULUKKO**).

Nykyisin kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen ohjaa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa merkittävästi. Jos PD-L1:n ilmentyminen on yli 50 %, PD-(L)1-lääkkeet pembrolitsumabi, atetsolitsumabi ja semiplimabi ovat hyväksytyt ensilinjan hoitomuotoja, jotka parantavat elossaoloaika ja ovat paremmin siedettyjä verrattuna solunsalpaajiin. Hoitomuotojen hyödyt ovat sitä suurempia, mitä suurempi PD-L1-arvo on (23–25). Kun kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen on alle 50 %, pembrolitsumabi yhdistettynä platinayhdistelmään on tehokkain hoitomuoto, mikäli elossaoloaika käytetään mittarina (26,27).

Hoitomuoto on kuitenkin varsin toksinen, ja sitä tulisi ensisijaisesti antaa vain potilaille, joiden suorituskykyluokka on hyvä. Toisen linjan immuunihoidon käyttö on viime vuosina vähentynyt, koska ehdokaspotilaat ovat yleensä saaneet kyseisen lääkeryhmän lääkettä jo osana ensilinjan hoitoa. PD-(L)1-lääkkeitä voidaan edelleen antaa potilaille, joita ei ole aiemmin altistettu ryhmän lääkeneille.

Syöpäimmunologia on varsin monimutkainen ja tietämys hoitomuodosta hyötyvien sekä hyötymättömien potilaiden tunnistamisesta edelleen rajallista. Hoitomuotojen hyötykään ei tosielämässä ole ollut vastaava kuin satunnais-tetuissa tutkimuksissa, jos hoidettujen potilaiden joukko on poikennut tutkimuksista erityisesti suorituskykyluokan osalta.

PD-L1:n ilmentymisen lisäksi muitakin hoidon hyötyä ennustavia tekijöitä tutkitaan runsaasti. Monissa tutkimuksissa on havaittu muun muassa kasvaimen *STK11*- ja *KEAP1*-mutaatioiden sekä veren suuren neutrofiililymfosyyttisuhteen ja CRP-pitoisuuden liitty-

Ydinasiat

- ▶ Täsmälääkkeet ja immuno-onkologiset hoidot ovat kymmenen viime vuoden aikana parantaneet levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ennustetta.
- ▶ Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidon optimaalinen suunnittelu edellyttää molekyylogeneettistä diagnostiikkaa.
- ▶ Osa ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavista potilaista hyötyy merkittävästi aktivoiviin mutaatioihin kohdennetuista täsmälääkehoidoista.
- ▶ Hoidon tehoa ennustavien tekijöiden tunnistamiseen tähtäävä kliininen tutkimus on avain immuno-onkologisten hoitojen optimaaliselle käytölle.

vän huonoon immuunihoidon hoitovasteeseen (6,28). Ylipäätään vain pieni osa ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavista hyötyy PD-(L)1-lääkkeistä.

Immuno-onkologian kliininen tutkimus keskittyy uusien lääkeaineiden ja yhdistelmien tunnistamiseen, jotta hyötyvien potilaiden määrää voitaisiin lisätä. Hyvin keskeinen kysymys on myös hoidon oikea kesto siitä hyötyville potilaille, sillä lyhyenkin hoitojakson jälkeen potilas voi saada pitkäkestoisen hyödyn ja toisaalta pitkiin hoitoihin liittyy merkittäviä kustannuksia.

Lopuksi

Molekyylogeneetiikka on oleellinen osa täsmälääkkeiden ja immuunihoidon optimaalisen käytön suunnittelussa. Kohdennetuista hoidoista ja immuunihoidosta on kymmenen viime vuoden aikana tullut edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän standardihoitoa.

Kohdennetuista hoidoista hyötyy suurin osa niistä, joilla on kohdegeenin muutoksia. Heidän elinajan odotteensa paranee hyvin siedettyjen ja tehokkaiden lääketoimien myötä oletettavasti jopa vuosilla. Immuunihoidoista hyötyneiden potilaiden elossaoloajat pidentyvät

samankaltaisesti kuin kohdennettuja hoitoja saaneiden. Verrattuna kohdennettujen hoitojen potilasjoukkoon immuno-onkologisten lääkehoitojen ehdokaspotilaiden joukko on paljon suurempi, mutta tässä joukossa hyötyvien potilaiden osuus on nykytietämyksen perusteella paljon pienempi.

Kliinisen tutkimuksen painopiste tulisi suunnata uusien ja tarkempien ennustetekijöiden tunnistamiseen immuno-onkologisten hoitojen optimaalisen käytön kehittämiseksi. Tutkimusta tulisi myös suunnata syövän resistenssimuutaatioiden tunnistamiseen uusien terapeuttisten kohdemolekyylien löytämiseksi. ■

JUSSI P. KOIVUNEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
FICAN North, PPSHP, Oulun yliopisto

SANNA IIVANAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri
PPSHP, Oulun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Jussi Koivunen: Apuraha (Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Faron, KaikuHealth, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Amgen, BMS, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda)

Sanna Iivanainen: Instituutionaalinen apuraha (Roche, AstraZeneca), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Roche, Boehringer Ingelheim, Takeda, Pierre Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Pierre Fabre, Merck), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry)

KIRJALLISUUTTA

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899–909.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *ym.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
3. Bar J, Urban D, Amit U, *ym.* Long-term survival of patients with metastatic non-small-cell lung cancer over five decades. *J Oncol* 2021;2021:7836264.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, *ym.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 4:iv192–237.
5. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *ym.* NCCN Guidelines Insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:254–66.
6. Marinelli D, Mazzotta M, Scaleria S, *ym.* KEAP1-driven co-mutations in lung adenocarcinoma unresponsive to immunotherapy despite high tumor mutational burden. *Ann Oncol* 2020;31:1746–54.
7. Mhanna L, Guibert N, Millia J, *ym.* When to consider immune checkpoint inhibitors in oncogene-driven non-small cell lung cancer? *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:60–3.
8. Filipka M, Rosell R. Mutated circulating tumor DNA as a liquid biopsy in lung cancer detection and treatment. *Mol Oncol* 2021;15:1667–82.
9. Takano T, Fukui T, Ohe Y, *ym.* EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after

- gefitinib approval in Japan. *J Clin Oncol* 2008;26:5589–95.
10. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, *ym.* Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2016;11:556–65.
11. Mok TS, Wu Y, Ahn M, *ym.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40.
12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *ym.* Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41–50.
13. Soria JC, Ramalingam SS. Osimertinib in EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:1262–3.
14. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, *ym.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, *ym.* Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027–39.
16. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, *ym.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.
17. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, *ym.* Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531–40.
18. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, *ym.* Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82.
19. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, *ym.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
20. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *ym.* 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;389:255–65.
21. Herbst RS, Baas P, Kim DW, *ym.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50.
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *ym.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
23. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, *ym.* Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383:1328–39.
24. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, *ym.* Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:592–604.
25. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, *ym.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
26. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, *ym.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92.
27. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *ym.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040–51.
28. Iivanainen S, Arhonen J, Knuutila A, *ym.* Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors. *ESMO Open* 2019;4:e000531.